

## SHAPE MEMORY IN-VIVO DECOMPOSITION ABSORPTIVE MATERIAL

**Publication number:** JP3503045 (B2)

**Also published as:**

**Publication date:** 2004-03-02

 JP10309313 (A)

**Inventor(s):** SHIKINAMI YASUO

**Applicant(s):** TAKIRON CO LTD

**Classification:**

**- international:** A61B17/04; A61B17/58; A61B17/72; A61B17/80; A61L17/00; A61L27/00; A61B17/00; A61B17/04; A61B17/58; A61B17/68; A61L17/00; A61L27/00; A61B17/00; (IPC1-7): A61L17/00; A61B17/04; A61B17/58; A61L27/00

**- European:** A61B17/72G; A61B17/80A

**Application number:** JP19970139339 19970513

**Priority number(s):** JP19970139339 19970513

### Abstract of JP 10309313 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a shape memory in-vivo decomposition absorptive material which ensures the simple execution of procedures, such as suture, anastomosis, ligature, conjugation, reconstruction and prosthesis, of vital tissues without the burn thereof, obviates the occurrence of the halation of MRI and CT and does not remain in the living body. **SOLUTION:** This material consists of a molding of a lactic acid based polymer and is restored in its shape to the memorized shape when heated to a prescribed temp. or above even if external force is not applied thereon. The molding (primary molding) of the prescribed shape of the lactic acid based polymer is subjected to a deformation treatment at a temp. higher than its glass transition temp. and lower than its crystallization temp.; (100 deg.C when there is no crystallization temp.) to the molding (secondary molding) of another shape. The molding is cooled as it is at the temp. lower than the glass transition temp., by which the shape is fixed. When the material is reheated to the deformation treatment temp. described above or above, the shape is instantaneously restored to the molding of the initial prescribed shape and the lactic acid based polymer is hydrolyzed and absorbed in the living body.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

特許第3503045号

(P3503045)

(45)発行日 平成16年3月2日(2004.3.2)

(24)登録日 平成15年12月19日(2003.12.19)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 61 L 17/00  
A 61 B 17/04  
17/58  
A 61 L 27/00

識別記号

F I  
A 61 L 17/00  
A 61 B 17/04  
17/58  
A 61 L 27/00

F

請求項の数24(全 24 頁)

(21)出願番号

特願平9-139339

(22)出願日

平成9年5月13日(1997.5.13)

(65)公開番号

特開平10-309313

(43)公開日

平成10年11月24日(1998.11.24)

審査請求日

平成12年12月5日(2000.12.5)

(73)特許権者

000108719  
タキロン株式会社  
大阪府大阪市中央区安土町2丁目3番13号

(72)発明者

數波 保夫  
大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タ  
キロン株式会社内

(74)代理人

100090608  
弁理士 河▲崎▼ 真樹

審査官 田名部 拓也

(56)参考文献  
特開 平9-221539 (JP, A)  
特開 平6-319794 (JP, A)  
特開 平1-192367 (JP, A)  
特開 平1-198552 (JP, A)  
特開 平4-64363 (JP, A)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 形状記憶生体内分解吸収性材料

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カブロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか単独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した形状に復元されることを特徴とする形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項2】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた所定形状の成形体であって、乳酸系ポリマ

2

ーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カブロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか単独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度(結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度で別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の所定形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする形状記憶生体内分解吸収性材料。  
【請求項3】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体

を含有させた所定形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した後、この成形体をガラス転移温度より高く上記の変形処理温度より低い温度で更に別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、最初の変形処理温度以上に再び加熱すると元の所定形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項4】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた所定形状の多孔質の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で別の形状の実質的に無孔質の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の所定形状の多孔質の成形体に形状が復元されることを特徴とする形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項5】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた筒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した小径筒形状に復元されることを特徴とする血管吻合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項6】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体

を含有させた小径筒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で大径筒形状の成形体に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその大径筒形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の小径筒形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする血管吻合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項7】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させたリング形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した小径リング形状に復元されることを特徴とする血管結紮用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項8】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた小径筒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で大径筒形状の成形体に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその大径筒形状を固定したものを輪切りにした大径リング形状の生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の小径筒形状の成形体を輪切りにした小径リング形状に形状が復元されることを特徴とする血管結紮用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項9】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた小径リング形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、

L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度(結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度で大径リング形状の成形体に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその大径リング形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の小径リング形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする血管結紮用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項10】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度(結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度で開口面積の大きい略角筒形状の成形体に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその開口面積の大きい略角筒形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする腱接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項11】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた切開されたリング形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した小径の切開されたリング形状に復元されることを特徴とする縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項12】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた小径リング形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれか

のラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度(結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度で大径リング形状の成形体に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその大径リング形状を固定し、この大径リング形状の成形体を切開した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の小径リング形状の成形体を切開した形状に復元されることを特徴とする縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項13】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた小径リング形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度(結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度で大径リング形状の成形体に拡張変形処理し、この大径リング形状の成形体を切開してその一部を縫合針と係合可能な形状に曲げ変形処理して、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の小径リング形状の成形体を切開した形状に復元されることを特徴とする縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項14】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた糸形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンノンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱すると外力を加えなくても記憶した太い糸形状に復元されることを特徴とする縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項15】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた太い糸形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D、L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラク

チドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で上記の成形体より長くて細い糸形状の成形体に延伸変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその細い糸形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると短縮して元の太い糸形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項16】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた棒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても上記棒形状より太くて短い記憶した棒形状に復元されることを特徴とする骨接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項17】乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた太い棒形状の成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で上記の成形体より長くて細い棒形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその細い棒形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の太い棒形状の成形体に形状が復元されることを特徴とする骨接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項18】長くて細い棒形状に変形処理した成形体を冷却してその形状を固定し、更に切削して所定のピン形状にしたことを特徴とする請求項17に記載の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項19】円柱部の両端面の周縁から2以上のアーム部が外側へ傾斜して突き出した形状を有する、乳酸系

ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で、各アーム部が円柱部の軸線方向と平行になるように各アーム部の付け根部分で内側へ曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の成形体に形状が復元されることを特徴とする骨接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項20】半球面状の下面を有する円柱状プラグ部の上面の周縁から2以上の花弁状突起部が外側へ傾斜して突き出した形状を有する、乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、プロピレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で、各花弁状突起部が円柱状プラグ部の軸線方向と平行になるように各花弁状突起部の付け根部分で内側へ曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の成形体に形状が復元されることを特徴とする、髄腔内でのポーンセメント流出防止用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項21】多数の孔を形成した孔開き円筒形状又は網目を備えたメッシュ状円筒形状を有する、乳酸系ポリマーにバイオセラミックス粉体を含有させた成形体であって、乳酸系ポリマーがポリ-D, L-乳酸、又は、D-ラクチド、L-ラクチド、DL(メソ)-ラクチドのいずれかのラクチドと、グリコリドによる共重合体、カプロラクトンによる共重合体、ジオキサンによる共重合体、エチレンオキシドによる共重合体、エチレンオキシド/プロピレンオキシドによる共重合体のいずれか单独もしくはこれらの共重合体の複数の混合物である成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は

100°C)より低い温度で、摺曲した筒形状の成形体に曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度以上に再び加熱すると元の成形体に形状が復元されることを特徴とする血管再狭窄防止用の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項2】ポリ-D,L-乳酸が、D-ラクチドとL-ラクチドの混合物を開環重合して得られた共重合体、DL(メソ)-ラクチドを開環重合して得られた共重合体、L-乳酸とD-乳酸の混合物を重合して得られた共重合体のいずれか单独、又は、これらの混合物であることを特徴とする請求項1ないし請求項2のいずれかに記載の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項3】バイオセラミックス粉体が、表面生体活性なハイドロキシアバタイト、バイオガラス系もしくは結晶化ガラス系の生体用ガラス、生体内吸収性の湿式ハイドロキシアバタイト、ジカルシウムホスフェート、トリカルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、オクタカルシウムホスフェート、カルサイト、ジオプサイトのいずれか单独又は二種以上を混合したものである請求項1ないし請求項2のいずれかに記載の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【請求項4】薬物が含有されていることを特徴とする請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の形状記憶生体内分解吸収性材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、再加熱により元の形状に復元し生体内で分解吸収される、形状を記憶した生体内分解吸収性材料に関する。

【0002】

【従来の技術】生体に埋入して使う材料(インプラント材料)には金属、バイオセラミック、高分子材料および生体由来材料と、そのハイブリット材料などがある。

【0003】これらは、また、生体内で機能を果たした後に徐々に分解して体内に吸収され体外に排出される所謂吸収性材料と、本質的に体内で分解されずにそのまま残留する非吸収性材料に別けることができる。

【0004】非吸収性の人工材料(合成材料)は、長期間体内に残存すると、生体との物理的、化学的(生理的)性質の相違から、あるいは腐蝕による毒性の発現から、好ましくない異物反応を起こす危惧があるために、時として摘出手術可能な部位では再手術による排除がなされる。これは患者に対し二度の手術の苦痛を与え、また更なる経済面の負担を荷すので、出来るならばこれに代わる再手術が不要な生体材料の開発が望まれている。

【0005】これに応えるものが生体内分解吸収性の生体材料であるが、非吸収性である金属、セラミック、ポリマーなどの全てのインプラント材料を代替するほどに、それらの物性を全て兼ね備えた種々の吸収性材料が

あるわけではないので、一つずつ、これらを代替するための研究開発がなされている。

【0006】手術用の縫合糸や生体の破損、切断された部位を止め合わせるための金属材料(ステンレス、チタン、銀、白金)は、手術後に生体内に残される生体材料である。縫合糸の選択は、組織障害、組織抗張力、縫合合併症などの恐れ、体液の縫合糸に与える影響、感染の存在などを配慮して決められる。

【0007】絹糸は筋膜や腹膜、ナイロン糸は皮膚や神経、ポリエチレン糸は心臓や腱、ポリプロピレン糸は神経や血管などの吻合に用いられるのが一般的である。合成吸収性縫合糸(ポリグリコール酸系)は、これらの部位のみならず消化管などにもよく使われる。

【0008】しかし、高い強度を要する部位に対してはステンレス鋼やチタンなどのワイヤー(金属線)などが用いられている。ところが、この金属材料は手術の状態や術後の患部の治癒状態を見るための手段として、最近、急激にその利用の頻度が増しているMR I(Magnetic Resonance Images)あるいはCT(Computer Tomography)に対して、反射する光線が原因で写真のぼやけ(halation)現象が生ずるので、これによる画像診断に支障をきたしている。この事実は、金属線を代替する縫合、吻合あるいは結紮のための新しい材料の開発を要求するものである。

【0009】また、上述した各種の縫合糸は、手術の場で多様に使い分けられているが、多くの場合、手術の中核とは別の止血や切開部位の縫合、吻合のための作業に用いられる。しかし、場合によってはこの作業に要する時間が手術時間の大半を占めることがよくあるので、より簡易な方法で処置できる縫合、吻合、結紮材料の開発が要求されている。

【0010】例えば、切断された腱を接合するのに縫合糸を用いて縫い合わせる方法が採られているが、方式はますます複雑化する傾向にあるので、これに代わる接合材と簡易な方式が望まれている。また、胸腔、腹腔などの部位の手術では50本以上の血管が切断されることも多々あり、止血のためや、術後にこれを結紮するために少なくとも100回以上の縫合、結紮が必要となるので、より簡易に処置できる方法と材料の開発が望まれている。しかも、従来の非吸収性材料は、血管を結んだ後も血管が自然に別の経路に再生出来ることと、金属のクリップやステープルあるいは各種の縫合糸を取り除くために生体を再び切開することの煩雑さと危険性のために、また、切開すれば再び縫合しなければならないというジレンマのために、生体内にそのまま放置されることが常である。そこで、この目的に使われる材料が生体内で分解吸収されて体外に排出される生体材料であるならば、これらの問題を回避できるので理想的である。

【0011】斯かる目的のために、生体内分解吸収性ポリマーであるポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール

酸-乳酸共重合体、ポリジオキサンからできたステープルやクリップが、ポリマーの物理強度を考慮した特殊な形状につくられ、特殊な治具を用いて物理的にコーリングできるように工夫されて、手術の現場で使用されている。しかし、これらは取扱いが煩雑であるという問題と物理的な強度が金属におよばないので、金属製のものよりもかなりサイズが大きなものとならざるを得ず、また、金属のように延性がないので、しっかりととかしめることができないという欠点を残している。

## 【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記の実情に応えるために創意工夫されたもので、医療用の補綴材、充填材、或は足場（scaffold）用の材料はもとより、切断された血管の結紮（止血）や吻合、切開部位の縫合、切断された腱の接合、折損した骨の固定、接合など、生体組織の結紮、吻合、縫合、固定、接合その他の処置を極めて簡単且つ確実に行うことができ、MR-IやCTにおけるハレーション現象が生ずることもなく、さらにはコントロールされた薬物の放出や組織工学（tissue engineering）の基材としても有効であり、生体内に放置しても加水分解されて生体内に吸収されてしまう、新規な生体内分解吸収性材料でつくられた形状記憶性をもつインプラント材料を開発することを課題とする。

【0013】尚、形状記憶材料としては、ノルボルネン系、トランス-ポリイソブレン系、スチレンブタジエン共重合体系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアクリル系などの合成ポリマー、セルローズ繊維、タンパク繊維などの天然ポリマーが開発されているが、これらはいずれも生体内で分解され吸収される材料ではなく、本発明のように生体適合性をもつ材料として認知されている生体内分解吸収性材料を形状記憶材料として仕上げ、これを生体に埋入して用いるようにした実用レベルの例は未だ存在しない。

## 【0014】

【課題を解決するための手段】前記課題を達成する本発明の基本的な形状記憶生体内分解吸収性材料は、乳酸系ポリマーの成形体からなり、所定温度以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した形状に復元されることを特徴とするものである。即ち、乳酸系ポリマーからなる所定形状の成形体を、そのガラス転移温度（T<sub>g</sub>）よりも高く結晶化温度（T<sub>c</sub>）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度（T<sub>f</sub>）で別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度（T<sub>g</sub>）よりも低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料であって、上記の変形処理温度（T<sub>f</sub>）以上に再び加熱すると元の所定形状の成形体に形状が復元されるものである。

【0015】ここに、「変形処理」とは、拡張変形、延伸変形、圧縮変形、曲げ変形、捻り変形、あるいはこれらの複合変形など、成形体の形状を変える全ての処理、

操作を意味する。

【0016】一般に形状記憶性能を有するポリマーの分子集合体の構造形態は、ポリマー分子の流動性を抑制して成形体の形状を固定する作用をする固定相と、ある温度を境にして温度を上下することに伴いポリマー分子が流動・固化することによって軟化と硬化の現象を繰り返すことのできる可逆相の部分からできている。

【0017】固定相の形成を決定する化学的要因は、個々の直鎖状ポリマー分子鎖間の相互作用の形式や相互作用の密度の大小と形態、あるいは分子鎖の絡みなどに依存するものである。

【0018】ポリマーの分子鎖間相互作用は共有結合、配位結合、イオン結合などの強い一次結合によるものと、クーロン力、水素結合、ファンデルワールス力などの比較的弱い二次結合力によるものに別けられる。拘束相（固定相）と流動相（可逆相）がこれらのうちのどの分子間相互作用の形式によって成り立つものであるかは、ポリマーを形成するモノマーの化学構造と配列あるいはその立体的特異性などの固有の性質によって決まる。このポリマー分子鎖間の相互作用（結合力）の違いによって、高分子集合体はゴム相、ガラス相、結晶相を形成する。そして、これらの相が単独で存在するポリマーもあれば、複数に存在するポリマーもある。

【0019】形状記憶性能をもつポリマーは、ガラス転移温度（T<sub>g</sub>）の上下で弾性率が大きく変化する性質をもつので、これをを利用して形状が記憶される。即ち、一般的なプラスチックの成形法によって、ある形状（原形）を賦与された成形物（一次成形物）を、そのポリマーのT<sub>g</sub>より高く溶融温度（T<sub>m</sub>）より低い温度（T<sub>f</sub>）に加熱して軟化させ、原形とは別の形状に変形させる。この形を保持しながらT<sub>g</sub>より低い温度で冷却して形状を固定する（二次成形物）。その後、再び二次成形した温度（T<sub>f</sub>）以上、T<sub>m</sub>以下の温度で加熱することで二次成形時の形状を消却して、一次成形物である原形に形状を回復させる。斯かる過程によって一時的に二次形状を賦され、また再び原形に戻る性能がポリマーの形状記憶である。

【0020】このとき、T<sub>g</sub>を境にした温度の上下で大きな弾性率の変化を示すガラス質のポリマーが、別の形状の固定と消却、および、ある形状への回復に最も有効なもの一つである。つまり、形状の消却と完全に近い原形への回復が効率的に行われるポリマーの一つである。本発明に用いる乳酸系ポリマーには、弾性率（E'）がT<sub>g</sub>を境にして150倍以上変化するものが多くあるので、形状記憶材料として好適である。

【0021】可逆相がガラス相よりも流動的であるゴム相のみの場合のように、流動相のみからなるポリマーでは上記の性質は得られない。しかし、分子間に架橋部分を有するゴム相单独あるいはガラス相や結晶相がこれに混在した複数の混合相で構成された場合には、形状記憶

・回復性能を示すポリマーが存在する。但し、正確に二次賦形を固定できて、完全に原形に回復できるかという賦形と記憶回復の機能と回復の温度が、医療用途に使える実用の範囲であるかどうかという点で、幾つかの不満が残されるかも知れない。

【0022】逆に結晶相は固定相となるものであり、この相のみで構成されたポリマーに形状記憶性能を求ることはできない。常温にて結晶相とゴム相（特に部分的に架橋されたゴム相）からなるポリマーの分子集合体、あるいは結晶相とガラス相が混在したポリマーの分子集合体の場合にも形状記憶性能を発現するものは存在する。

【0023】さて、生体内分解吸収性ポリマーのうちで、生体適合性に優れ、安全性があつて、生体内での使用が認知されており、インプラント材料としての実用経験のあるポリマーの代表的なものに、いくつかのポリ（ $\alpha$ -オキシ酸）がある。ポリグリコール酸は、 $T_m$ （溶融温度）が $230^{\circ}\text{C}$ （ $225\sim235^{\circ}\text{C}$ ）、 $T_g$ が $36^{\circ}\text{C}$ （ $45\sim50^{\circ}\text{C}$ ）、ポリ-L-乳酸は $T_m$ が $189^{\circ}\text{C}$ （ $195^{\circ}\text{C}$ ）、 $T_g$ が $56^{\circ}\text{C}$ （ $55\sim65^{\circ}\text{C}$ ）の結晶性（結晶化温度をもつてゐる）のポリマーである。但し、括弧内は異なる文献の値である。

【0024】これらのポリマーは基本的に結晶相と非晶相（ガラス相）で構成されており、熱処理の仕方によつては全くの非晶性にすることはできるが、加熱により成形可能な流動性を与えて成形（変形）する過程で結晶性（一部非晶性のガラス相が混在する）のポリマーに落ち着くことは避けられない。これはポリマーの構成分子の単位であるモノマーの化学構造（同一異性体からなる）に起因するものであり、不可避な現象であるから、これらのポリマーは本質的に結晶性のポリマーに属するものである。

【0025】单一重合体（ホモポリマー）であるポリグリコール酸とポリ乳酸は本質的に結晶性のポリマーであるが、実体は結晶相とガラス相からなるポリマーであり、 $T_g$ が比較的高いけれども、 $T_g$ より高く結晶化温度（ $T_c$ 、 $T_c < T_m$ ）より低い温度にて、先記した二次賦形のための変形処理を行い冷却固化すると形状を記憶することはできる。しかし、そのときの温度は結晶相が混在しているために、例えば $100^{\circ}\text{C}$ 以上の高温を要し、また処理中に結晶化が進行して結晶化度が上昇するために形状の回復に $100^{\circ}\text{C}$ 以上の高温を要したり、回復が完全でないという欠点を有しているので、本質的には実用的な（特に医療用のインプラントとしての）形状記憶ポリマーになり得るものとは言えないかも知れない。

【0026】乳酸には光学異性体であるS（L）体とR（D）体がある。ポリ乳酸はこれらの乳酸からオリゴマーをつくり、次いで環化された二量体（ラクチド）をつくり、更にこれを開環重合してポリ乳酸にする方法によ

って通常は合成されている。L体（又はD体）のみの乳酸でつくられる上記のポリ-L-乳酸（又はポリ-D-乳酸）は、その立体特異性に由来して本質的に結晶性のポリマーであり、分子鎖は $\alpha$ -ヘリックス構造をとっている。

【0027】乳酸の環化二量体にはL体とD体、D体とD体、および実際に抽出分離は困難ではあるがL体とD体（メソ体）からなる三種のラクチドが存在する。これらは各々L-ラクチド、D-ラクチド、DL（メソ）-ラクチドと称される。L-ラクチドとD-ラクチドを所定比率混合して開環重合すればポリ-D、L-ラクチド（ポリ-D、L-乳酸）が合成できるが、その比率が $50/50$ （モル比）のときのD体、L体混合のポリマーをポリ-D、L-乳酸と通常は呼称している。しかし、その比率が異なるものもまた広義のポリ-D、L-乳酸である。

【0028】D体とL体の比率が異なる場合、その比率の多い方のラクチドがブロック状に連結された部分であるセグメントを形成する要因となる。L-ラクチドとD-ラクチドが等モル比で連結したポリ-D、L-ラクチドの最も短いモノマーの連結単位は $-(L-L-D-D)-$ であり、かかる光学異性体の連結の最小単位はポリマー分子鎖間の相互作用を程良く乱すために、L体あるいはD体のみのポリマーのようく結晶性のポリマーを形成できず、本質的に非晶性である常温でガラス質のポリマーをつくる。これがゴム質のポリマーをつくらないのは、モノマーである乳酸の化学構造の極性と非極性の適當なバランスに起因している。このD体とL体の比率が $50/50$ （モル比）であるポリ-D、L-乳酸の $T_g$ は $57^{\circ}\text{C}$ （ $55\sim60^{\circ}\text{C}$ ）である。

【0029】本発明は斯かるポリ-D、L-乳酸の化学構造と配列、相構造、 $T_g$ の値、物理的諸物性および生体内での分解と全吸収の性状に着目、勘案して、生体内分解吸収性の形状記憶材料としての有効性を見定め、生体内に埋入可能なインプラント材料としての実用を目的として完成されたものである。

【0030】本発明は以下の事実の認識、把握に基づいている。即ち、ポリ-D、L-ラクチドを基本成分とする乳酸系ポリマーからなる成形体は、流動性を防止して成形体の形状を固定する構造部分（固定相）と、ポリマーのガラス転移温度（ $T_g$ ）を境にして温度を上下することにより硬化と軟化を繰り返す構造部分（可逆相）を有している。そのため原形物を溶融成形した後に $T_g$ 以下に冷却することによって、固定相と可逆相が固定化されて一次成形体の形状（原形）が維持される。この一次成形体を $T_g$ より高く $T_c$ より低い温度（ $T_f$ ）に再び加熱して変形すると、可逆相のみが流動して別の形状の成形体に変えることができる。これをそのまま $T_g$ 以下の常温に冷却すると、可逆相が固定化されて原形とは別の形状物（二次成形体）が得られる。斯かる二次成形

体を更に再び  $T_f$  以上 ( $T_c$  以下) の温度に加熱すると、可逆相が再び流動して、固定相によって記憶されていた元の形状 (一次成形体の原形) に復元される。

【0031】この場合の乳酸系ポリマーは、形状回復温度が 45 ~ 100°C の範囲にあるものが適している。つまり、 $T_g$  が 45 ~ 100°C である乳酸系ポリマーが、生体内に埋植して使用する生体内分解吸収性のインプランント材料として有用である。この温度範囲の制限は以下の理由による。

【0032】一般にプラスチック製の滅菌を必要とする医療材料は、耐熱性である小数のポリマー材料を除けば、一部  $\gamma$  線による滅菌もあるが、大概エチレンオキサイドガス (EOG) で滅菌される。EOG 滅菌の下限温度は 40 ~ 45°C であるから、滅菌時の温度で形状が回復しない温度をもつ必要がある。また、製品が保管貯蔵中に形状を回復してはいけないので、夏期の気温に出来るだけ耐え得る温度の下限である 45°C 以上の  $T_g$  を有するポリマーを選択しなければならない。

【0033】一方、高温域は生体内で形状を回復する熱処理をすることから上限が決められる。二次成形体を生体に埋入して、熱処理によって原形に復元するときの加熱には、レーザー、超音波、高周波、赤外線などの手段や、熱風、温水などの熱媒による直接加温の方法が考えられるが、生体組織がこのとき火傷しないことが必要であるから、出来るだけ低い温度で加熱しなければならない。数秒以内の短時間の加熱であれば 100°C の熱媒の接触でも火傷の危惧は少ないので、この温度を上限として設定できる。但し、より安全には 45 ~ 70°C、好ましくは 50 ~ 65°C の加温により形状を回復できるのが良い。それ故、形状記憶の回復温度の範囲を 45 ~ 100°C と設定した。

【0034】さて、乳酸系ポリマーのうちで極めて好適なものは先記したポリ-D, L-乳酸である。このポリ-D, L-乳酸は、D-ラクチドと L-ラクチドの混合物を比率を変えて開環重合して得られた共重合体でもよく、DL-ラクチドを開環重合して得られた共重合体でもよく、L-乳酸と D-乳酸の混合物を重合して得られた共重合体でもよく、これらの共重合体の混合物でもよい。

【0035】かかるポリ-D, L-乳酸は、基本的に非結晶性のガラス質のポリマーであるため、ガラス転移温度より高い温度で変形容易な弾性特性を示し、高倍率に拡張変形、延伸変形、圧縮変形、捻り変形などが可能であって、しかも形状の復元の度合 (形状回復率) が殆ど 100% に近く、主として分子量と若干の結晶相の介入によって強度を調節することができ、また、非晶性であるがために結晶性のポリ-L-乳酸などに比較すると生体内での加水分解が速いといった利点を有する。

【0036】その他、ガラス質の非晶性ポリ-D, L-乳酸に対して結晶性のポリ-L-乳酸、ポリ-D-乳

酸、ポリグリコール酸あるいは非晶性のポリジオキサン、ポリカプロラクトン、ポリトリメチレンカーボネートなどの生体内分解吸収性のポリマーを一部混合してもよい。また、乳酸-グリコール酸共重合体、乳酸-ジオキサン共重合体、乳酸-カプロラクトン共重合体、乳酸-エチレングリコール共重合体、乳酸-プロピレン共重合体、ラクチド-エチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体 (但し、乳酸、ラクチドは L-、D-、DL-、D, L- のいずれでもよい) などのラクチドに生体内分解吸収性をもつモノマーを共重合して得た、本質的に非晶質の形状記憶回復性能をもったポリマーを、単独あるいは混合して好適に用いることができる。

【0037】このような結晶性のホモポリマーを混合して用いることの利点は、材料としての種々の物理的強度が上がること、変形ならびに記憶形状の回復温度を上昇できること、生体内での分解の速度、全吸収に要する期間を調節できることなどである。また、分子内に吸収性のモノマーを共重合させる利点は、分子鎖内モノマーの化学配列の周期を乱すことと、分子鎖間の相互作用を乱すことによって、結晶性のポリマーを非晶性に変えることが出来るので、それぞれに特徴をもった形状記憶回復性能を付与でき、また分解・吸収の速度も調整できることである。

【0038】本発明の今一つの技術的裏付けは、二次賦形の温度がこれらの生体内分解吸収性ポリマーを成形時に劣化させない温度であることである。これらのポリマーは通常の成形方法である射出成形、押出成形、圧縮成形などで  $T_m$  以上で成形すると容易に劣化する。例えば初期に 40 万の分子量のポリマーが 1/10 の分子量に低下することが常である。しかし、本発明の  $T_f$  ではほとんど劣化がない。そのため原形への形状回復率が非常に高くなり、形状記憶の良好な材料が得られるわけである。

【0039】以上の材料は、生体内で用いる部位や使用目的に応じて、記憶させる形状、つまり元の成形体の形状を、筒形状、リング状、糸状、棒状、プレート状、異形状など種々決定し、これを使いやすい別の形状に変形処理することによって、例えば、後述する血管結紮用材料、血管吻合用材料、腱接合用材料、骨接合用材料、縫合用材料、血管再狭窄防止用材料、髄孔内のボーンセメント流出防止用材料、その他の生体組織処置材料として好適に使用することができる。しかも、この材料は生体内分解吸収性の乳酸系ポリマーより成るものであるから、体内に放置しても経時的に加水分解されて体内に吸収され、体外に排出されるので、異物として残ることがない。また、非金属である乳酸系ポリマーは MR Ⅰ や CT のハレーション現象を生ずることもない。

【0040】上記の形状記憶生体内分解吸収性材料は、乳酸系ポリマーからなる元の成形体の変形処理を一度だけ行ったものであるが、変形処理を再度繰り返して行っ

てもよい。即ち、乳酸系ポリマーからなる所定形状の成形体を、そのガラス転移温度より高く結晶化温度（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度で別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した後、この成形体をガラス転移温度より高く上記の変形処理温度より低い温度で更に別の形状の成形体に変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料としてもよい。

【0041】このような形状記憶生体内分解吸収性材料は、再加熱の途中の段階において、該形状記憶材料の温度が二度目の変形処理温度を越えた時点で、最初の変形処理を行った後の成形体の形状に復元し、更に、該形状記憶材料の温度が最初の変形処理温度以上になると、最終的に元の所定形状の成形体に形状が復元する。従って、この形状記憶材料は、中間段階における形状の復元を有効に利用できる利点がある。

【0042】本発明の形状記憶生体内分解吸収性材料においては、元の成形体として、溶融成形その他の種々の成形手段で成形された乳酸系ポリマーのソリッド（緻密体）の成形体が使用されるが、多孔質の発泡成形体も好適に使用される。斯かる多孔質の成形体を、そのガラス転移温度（T<sub>g</sub>）より高く結晶化温度（T<sub>c</sub>）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度（T<sub>f</sub>）で別の形状の実質的に無孔質の成形体に変形処理（例えば圧縮変形処理）し、そのままガラス転移温度より低い温度で冷却してその形状を固定した生体内分解吸収性材料は、上記の変形処理温度（T<sub>f</sub>）以上に再び加熱すると元の所定形状の多孔質の成形体に形状が復元される。このように生体内分解吸収性材料が元の多孔質の成形体に復元して生体内に埋入されると、連続した気孔を通じて体液が該材料内に浸透して速やかに該材料が加水分解される一方、体液と共に周囲組織の組織細胞が該気孔を通じて該材料内に侵入して増殖するため、比較的短期間のうちに該材料が組織細胞と置換して消失する。従って、この材料は組織再建用の足場（scaffold）等として好適に使用することができる。

【0043】元の多孔質の成形体は、発泡倍率が2～3倍程度で空隙率が略50～70%のものが好適に使用される。2倍より低い発泡倍率の成形体を変形処理した形状記憶材料は、これを復元させて生体内に埋入しても体液や組織細胞の該材料内への侵入が不充分であり、逆に、3倍より高い発泡倍率の成形体を変形処理した形状記憶材料は、これを復元させて生体内的骨等の硬組織の欠損部分に埋入すると強度が不足する懸念がある。但し、軟組織に適用の場合には、その限りではない。

【0044】また、本発明の形状記憶生体内分解吸収性材料には、生体活性なバイオセラミックス粉体や、各種の薬物を含有させることもできる。

【0045】バイオセラミックス粉体としては、表面生

体活性なハイドロキシアバタイト、バイオガラス系もしくは結晶化ガラス系の生体用ガラス、生体内吸収性の湿式ハイドロキシアバタイト、ジカルシウムホスフェート、トリカルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、オクタカルシウムホスフェート、カルサイト、ジオブサイトなどの粉体が好適であり、これらは単独で又は二種以上混合して使用される。斯かるバイオセラミックス粉体を含有させた形状記憶生体内分解吸収性材料は、生体内的骨組織に埋入するとバイオセラミックス粉体によって骨組織が材料表面に誘導形成され、短期間で骨組織と結合して固定あるいは置換されるので、骨接合用材料として好適に使用でき、特に、上記の多孔質成形体を圧縮変形処理した形状記憶材料にバイオセラミックス粉体を含有させたものは、骨組織再建に極めて有効である。

【0046】一方、薬物としては各種の治療薬のほかに、抗菌剤、骨の増殖因子、各種ホルモン、生理活性物質、各種サイトカインなどが使用される。斯かる薬物を含有させた形状記憶生体内分解吸収性材料は、生体内に埋入すると薬物がほぼ一定の速度で放出することも工夫できるので、DDS（Drug Delivery System）の基材として好適に使用することができる。そして、上記の骨の増殖因子やサイトカイン等の成長因子を含有させた形状記憶材料は、殊に骨接合用あるいは骨組織再建用の材料として極めて有効である。

【0047】次に、本発明の形状記憶生体内分解吸収性材料の具体的な実施形態について、図面を参照しながら詳述する。

【0048】

30 【発明の実施の形態】図1は血管吻合用の形状記憶生体内分解吸収性材料（以下、血管吻合用形状記憶材料と記す）の説明図である。

【0049】この血管吻合用形状記憶材料1は、前述した乳酸系ポリマーの円筒形状の成形体からなるもので、所定温度（後述する変形処理温度（T<sub>f</sub>））以上に加熱すると、その形状が外力を加えなくても記憶した小径円筒形状に復元される材料である。

【0050】即ち、この血管吻合用形状記憶材料1は、乳酸系ポリマーからなる小径円筒形状の成形体1aを、そのガラス転移温度（T<sub>g</sub>）より高く結晶化温度（T<sub>c</sub>）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い温度（T<sub>f</sub>）で径方向に拡張変形処理して大径円筒形状となし、そのままガラス転移温度（T<sub>g</sub>）より低い温度で冷却して常温でその大径円筒形状を固定することによって、元の成形体1aの小径円筒形状を記憶させたものである。

【0051】元の小径円筒形状の成形体1aは、乳酸系ポリマーを熱成形可能な温度（融点がないときは軟化温度（T<sub>s</sub>）、融点のあるときは溶融温度（T<sub>m</sub>）以上の温度）に加熱して押出成形機などの成形手段によって小径

円筒形状（チューブ形状）に成形し、常温で冷却固化させることによって、その小径円筒形状を固定したものであり、固定相も可逆相も固化されている。この小径円筒形状の成形体1aの内径は、血管の外径よりも小さく設定する必要があり、吻合する血管の太さに応じて内径を設定するのが適当である。また、この成形体1aの肉厚は0.5～3mm程度あれば強度的に充分である。

【0052】この成形体1aの拡張変形処理の手段としては種々の手段を採用できるが、最も簡単な手段は、成形体1aを上記の変形処理温度（Tf）に加熱しながら、先端の尖った金属製や合成樹脂製の拡張用ロッド101を成形体1aに通して拡張させる方法である。成形体1aの変形倍率（内径の拡張倍率）は最大15倍程度まで可能であるが、倍率が高すぎると乳酸系ポリマーがポリマー組成によってはフィブリル化したり、不均質化し、逆に、倍率が低すぎると形状復元の効果が不充分となるので、1.3～10倍程度にするのが望ましい。更に好ましい変形倍率の範囲は1.5～6倍程度である。

【0053】元の成形体1aの小径円筒形状を記憶させるためには、ガラス転移温度（Tg）より高く結晶化温度（Tc）より低い温度（Tf）で拡張変形処理を行うことが必要であるが、本発明に用いる乳酸系ポリマーの大部分は、ガラス転移温度（Tg）が45～70°Cの範囲内にあり、先述の理由により拡張変形処理のための温度（Tf）は高くても100°C迄である。通常は50～75°C程度の比較的低い変形処理温度で拡張変形処理する。

【0054】上記のように小径円筒形状の成形体1aをガラス転移温度（Tg）より高く結晶化温度（Tc）より低い変形処理温度（Tf）に加熱しながら拡張用ロッド101を挿通すると、基本的に成形体1aの可逆相のみが溶融してポリマー自体が見掛け上成形可能な程度に軟化するので、大径円筒形状に拡張変形できる。そして拡張変形したままガラス転移温度（Tg）より低い常温で冷却すると、可逆相が再び固化して大径円筒形状に強制的に形状が固定された血管吻合用形状記憶材料1が得られる。このような大径円筒形状の血管吻合用形状記憶材料1を上記の変形処理温度（Tf）以上に再び加熱すると、可逆相のみが溶融し、固定相によって元の小径円筒形状の成形体1aに形状が速やかに復元される。但し、固定相と可逆相は独立したブロック相を形成しているものに限らず、分子間の相互作用によって相構造をつくらずに同様の機能を示す構造形態であってもよい。

【0055】この血管吻合用形状記憶材料1は、最終的にガス滅菌されて保管されるが、既述したようにガラス転移温度が45～70°Cの範囲内にある乳酸系ポリマーを用いているので、ガス滅菌時の温度（40～45°C）で形状が復元したり、保管中に形状が復元する恐れはない。

【0056】図2は、上記の血管吻合用形状記憶材料1

の使用方法の説明図である。

【0057】まず、切断された双方の血管102、102の端部を大径円筒形状の血管吻合用形状記憶材料1の両端開口から挿入し、次いで、血管吻合用形状記憶材料1を上記の変形処理温度（Tf）以上に再び加熱する。再加熱の手段としては、上記の変形処理温度（Tf）以上の温風や温水（滅菌した生理食塩水等）を血管吻合用形状記憶材料1に吹きつけるなどして接触する手段が簡便であるが、その他、レーザー加熱、高周波加熱、超音波加熱、赤外線加熱などの手段も採用可能である。

【0058】このように再加熱すると、大径円筒形状の血管吻合用形状記憶材料1は速やか（数秒以内）に元の小径円筒形状の成形体1aに形状を復元し、双方の血管102、102の端部を抱え込んで固定するため、極めて簡単に血管102、102を吻合することができる。従って、従来のように縫合糸で血管を縫いあわせる場合に比べると、血管の吻合処置が極めて簡単且つ容易となり、手術の効率を大幅に向上させることができると。しかも、再加熱の温度が高くなく、加熱時間も数秒と極めて短いので、血管や周囲組織を火傷させる恐れは皆無であり、安全である。

【0059】尚、場合によっては、再加熱により血管吻合用形状記憶材料1の形状を復元させた後、適宜のかしめ治具等で血管吻合用形状記憶材料1をやや偏平にかしめて冷却固化させるようにしてもよい。このようにすると、血管吻合用形状記憶材料1による血管の抱持固定力が一層向上する利点がある。また、血管吻合用形状記憶材料1を復元させる前に、該材料1の内面にフィブリン糊などの接着剤を塗り、再加熱により復元した該材料1と血管102、あるいは血管102同士を接着するようにしてもよい。

【0060】上記のように血管吻合用形状記憶材料1を用いて血管102、102を吻合すると、自然治癒によって血管がつながる。その後、血管吻合用形状記憶材料1は体液との接触により経時的に加水分解が進行し、やがては体内に吸収されて完全に消滅する。その速さはポリマーの種類によって異なるが、ポリ-D,L-乳酸はポリ-L-乳酸よりはかなり分解が速いので、この用途には好適である。

【0061】この実施形態の血管吻合用形状記憶材料1は、溶融押出成形の手段で元の小径円筒形状の成形体1aを作製しているが、射出成形などの他の溶融成形手段で作製してもよい。また、揮発性溶媒に乳酸系ポリマーを溶解したポリマー溶液を芯材の周囲に塗布又は吹付けで厚肉の円筒膜を芯材の周囲に形成し、乾燥固化後に芯材を抜き取って成形体1aを作製してもよい。このようにポリマー溶液の塗布又は吹付けによって成形体1aを作製する場合は、薬物等を熱で変質させずにポリマー溶液に配合できるので、薬物等を含んだ血管吻合用形状記憶材料1を得たい場合には特に有効である。

【0062】また、上記の溶媒として、乳酸系ポリマーを溶解できる溶剤と、この溶剤より高い沸点を有する非溶剤との混合溶媒を使用し、これに乳酸系ポリマーを溶解して調製したポリマー溶液を上記芯材に塗布又は吹付けて乾燥させると、連続気泡を有する小径円筒形状の多孔質の発泡成形体1aが得られる。このような発泡成形体1aを拡張変形処理した血管吻合用形状記憶材料1は、再加熱により元の発泡成形体1aに形状を復元させて血管を吻合したまま生体内に埋入すると、体液が連続気泡を通じて該記憶材料1の内部まで浸透し、連続した気孔をもたないものに比べて体液との接触面積が大幅に増大するため、加水分解の進行が速くなつて1~3ヶ月程度で体内に吸収される利点を有する。

【0063】この実施形態では、元の成形体1aも、拡張変形処理した形状記憶材料1も、断面が真円状の円筒形状に形成されているが、これに限定されるものではなく、例えば橢円状、三角形以上の多角形状、異形状など種々の断面を有する筒形状に形成することが可能である。

【0064】図3は本発明の他の実施形態に係る血管吻合用形状記憶材料の説明図である。

【0065】この血管吻合用形状記憶材料2は、乳酸系ポリマーからなる元の小径円筒形状の成形体2aが凸凹のある内面21aを有しており、この成形体2aをガラス転移温度(Tg)より高く結晶化温度(Tc)(結晶化温度がない場合は100°C)より低い変形処理温度(Tf)で大径円筒形状に拡張変形処理して、そのままガラス転移温度(Tg)より低い温度に冷却することにより、その大径円筒形状を固定したものである。

【0066】このような血管吻合用形状記憶材料2を用いて、前記と同様に再加熱により形状を復元させて血管を吻合すると、元の小径円筒形状の成形体2aが凸凹のある内面21aを有するため、この凸凹のある内面21によって血管を周囲から強固に抱持固定することができる。従って、血管吻合用材料2から血管が抜け出す心配はなくなる。

【0067】尚、この凸凹は小径円筒形状の成形体2aの長軸方向に限らず、再加熱時に切断した血管の両端が近づいて接触、密着しやすいように、該成形体2aの内面の直角方向に襞状の凸凹をつけておくのもよい。

【0068】図4は本発明の更に他の実施形態に係る血管吻合用形状記憶材料の説明図、図5は同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【0069】この血管吻合用形状記憶材料3は、乳酸系ポリマーからなる小径円筒形状の成形体3aを、そのガラス転移温度(Tg)より高く結晶化温度(Tc)(結晶化温度がない場合は100°C)より低い変形処理温度(Tf1)で、上記成形体3aより長い小径円筒形状の成形体3bに延伸変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した後、更に、

この成形体3bをガラス転移温度(Tg)より高く上記の変形処理温度(Tf1)より低い変形処理温度(Tf2)で大径円筒形状に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0070】このような血管吻合用形状記憶材料3は、最初の変形処理温度(Tf1)以上の温度で再加熱すると、再加熱の途中の段階において、該形状記憶材料3の温度が二度目の変形処理温度(Tf2)を越えた時点で、長い小径円筒形状の成形体3bに形状が復元し、更に該形状記憶材料3の温度が最初の変形処理温度(Tf1)以上になると、最終的に元の短い小径円筒形状の成形体3aに形状が復元する。

【0071】従って、図5に示すように、この血管吻合用形状記憶材料3の両端開口から血管102, 102を差し込んで再加熱すると、まず、該形状記憶材料3が径方向に収縮することにより長い小径円筒形状の成形体3bに復元して血管102, 102を強く抱持固定し、このように血管102, 102を強く抱持固定したまま更に長さ方向に収縮して、元の短い小径円筒形状の成形体3aに形状が復元し、双方の血管102, 102を引き寄せた状態で吻合することができる。

【0072】二度目の変形処理温度(Tf2)は最初の変形処理温度(Tf1)よりも10°C以上低く設定することが望ましく、双方の温度差が10°Cより小さい場合は、上記の血管吻合用形状記憶材料3を再加熱したときに、成形体3bへの復元と成形体3aへの復元とがほぼ同時に進行するようになり、血管102, 102を抱持固定してから引き寄せることが困難となる。これに対し、双方の温度差が10°C以上あると、再加熱の際、該記憶材料3の温度が変形処理温度(Tf2)を越えてから変形処理温度(Tf1)に到達するまでの時間内に成形体3bへの復元が完了するので、成形体3bへの復元と更に成形体3aへの復元が段階的に生じ、血管102, 102を抱持固定したのち引き寄せて吻合することができる。最初の変形処理温度(Tf1)と二度目の変形処理温度(Tf2)のより好ましい温度差は20~30°Cである。この例に適する材料は、一部の結晶相をもつ乳酸系ポリマーか、結晶性の乳酸系ポリマーを一部混合したものである。

【0073】また、この血管吻合用形状記憶材料3においても、元の小径円筒形状の成形体3aとして凸凹のある内面を有する成形体を使用し、再加熱により形状が復元したときに凸凹のある内面で血管をより強く抱持固定できるようにすることが望ましい。

【0074】図6は本発明の更に他の実施形態に係る血管結紮用の形状記憶生体内分解吸収性材料(以下、血管結紮用形状記憶材料と記す)の説明図、図7はその使用方法の説明図である。

【0075】この血管結紮用形状記憶材料4は、乳酸系

ポリマーのリング形状の成形体からなるもので、所定温度（後述する変形処理温度（ $T_f$ ））以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても記憶した小径リング形状に復元される材料である。

【0076】即ち、この血管結紮用形状記憶材料4は、乳酸系ポリマーからなる小径リング形状の成形体4aを、そのガラス転移温度（ $T_g$ ）より高く結晶化温度（ $T_c$ ）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い変形処理温度（ $T_f$ ）で大径リング形状に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度（ $T_g$ ）より低い温度に冷却して常温でその大径リング形状を固定したものである。

【0077】このような大径リング形状の血管結紮用形状記憶材料4は、変形処理温度（ $T_f$ ）以上の温度で再加熱すると、速やかに元の小径リング形状の成形体4aに形状が復元する。従って、図7に示すように、結紮すべき血管102の端部にこの血管結紮用形状記憶材料4を嵌挿し、変形処理温度（ $T_f$ ）以上の温風や温水（滅菌した生理食塩水）に接触させて再加熱すると、瞬時に元の小径リング形状の成形体4aに形状が復元して血管102の端部を周囲から締付けて結紮し、止血することができる。その場合、同時に形状記憶材料をかしめ治具等で偏平にかしめて冷却固化すると、血管102の端部をより強く結紮することができる所以安全である。また、必要に応じて止血剤などを血管102の結紮端部に塗り付けてもよい。

【0078】元の小径リング形状の成形体4aは、血管102を充分に締付けて結紮できる小さな内径を有する必要があり、具体的には、結紮すべき血管の太さを考慮して0.1~1.5mm程度の内径を有する成形体4aに成形することが望ましい。その場合、この成形体4aの内面を凸凹のある内面に形成すると、血管102を一層強く結紮することができる。なお、この成形体4aの幅寸法は、0.3~5mm程度あれば充分である。

【0079】元の成形体4aの拡張変形処理は、前記と同様に拡張用ロッド101を成形体4aに挿入する等の簡単な手段によって、その内径が3~10倍程度の大径リング形状の血管結紮用形状記憶材料4となるように拡張変形することが望ましい。内径の拡張倍率が3倍未満の形状記憶材料4は血管への嵌挿が容易でなく、また10倍を越える拡張倍率の形状記憶材料4は不均質化現象により強度低下を招く恐れがあるので、いずれも好ましくない。

【0080】この実施形態では、元の成形体4aも、拡張変形処理した形状記憶材料4も、真円状のリング形状に形成されているが、真円状以外の例えは橢円状、多角形状、異形状などのリング形状に形成しても勿論よい。

【0081】図8は本発明の更に他の実施形態に係る血管結紮用形状記憶材料の説明図である。

【0082】この血管結紮用形状記憶材料5は、乳酸系

ポリマーからなる小径円筒形状の成形体5aを、そのガラス転移温度（ $T_g$ ）より高く結晶化温度（ $T_c$ ）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い変形処理温度（ $T_f$ ）で大径円筒形状の成形体5bに拡張変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその大径円筒形状を固定した該成形体5bを、更に輪切りにして大径リング形状としたものである。

【0083】このような大径リング形状の血管結紮用形状記憶材料5は、変形処理温度（ $T_f$ ）以上の温度で再加熱すると、元の小径円筒形状の成形体5aを輪切りにした小径リング形状に形状が復元される。従って、この大径リング形状の形状記憶材料5を血管の端部に嵌挿し、変形処理温度（ $T_f$ ）以上の温風や温水（滅菌した生理食塩水）と接触させて再加熱すると、瞬時に小径リング形状に復元して血管の端部を結紮し、止血することができる。

【0084】元の小径円筒形状の成形体5aの内径は、結紮すべき血管の太さを考慮して、0.1~1.5mm程度に設定することが望ましく、また、血管の結紮性を良くするために該成形体5aの内面を凸凹のある内面に形成することが望ましい。そして、この成形体5aの拡張変形処理は、前記と同様、その内径が3~10倍程度の大径円筒形状の成形体5bとなるように行なうことが望ましい。なお、成形体5bを輪切りにした大径リング形状の形状記憶材料5の幅寸法は、0.3~5mm程度あれば充分である。

【0085】図9は本発明の更に他の実施形態に係る腱接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料（以下、腱接合用形状記憶材料と記す）の説明図、図10はその使用方法の説明図である。

【0086】この腱接合用形状記憶材料6は、乳酸系ポリマーからなる開口面積の小さい偏平な略角筒形状の成形体6aを、そのガラス転移温度（ $T_g$ ）より高く結晶化温度（ $T_c$ ）（結晶化温度がない場合は100°C）より低い変形処理温度（ $T_f1$ ）で、上記の成形体6aより長い開口面積の小さな略角筒形状の成形体6bに延伸変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定した後、この成形体6bをガラス転移温度（ $T_g$ ）より高く上記の変形処理温度（ $T_f1$ ）より低い変形処理温度（ $T_f2$ ）で更に開口面積の大きい略角筒形状に拡張変形処理し、そのままガラス転移温度（ $T_g$ ）より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0087】このような腱接合用形状記憶材料6は、最初の変形処理温度（ $T_f1$ ）以上の温度で再加熱すると、再加熱の途中の段階において、該形状記憶材料6の温度が二度目の変形処理温度（ $T_f2$ ）を越えた時点で、中間の成形体6bに形状が復元し、更に該形状記憶材料6の温度が最初の変形処理温度（ $T_f1$ ）以上になると、最終的に元の成形体6aに形状が復元する。

【0088】従って、図10に示すように、この腱接合用形状記憶材料6の両端開口から切断した帯状の腱103, 103を差し込んで再加熱すると、まず、該形状記憶材料6が縦横方向に収縮し、長い偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体6bに復元して腱103, 103を強く抱持固定する。そして、腱103, 103を強く抱持固定したまま更に長さ方向に収縮し、元の短い偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体6aに形状が復元して、双方の腱103, 103を引き寄せた状態で接合することができる。

【0089】元の成形体6aは、帯状の腱103をしっかりと抱持固定できるように、帯状の腱103の縦横の寸法より小さい内寸法を有する偏平な略角筒形状とする必要があり、具体的には、内寸法が縦2~10mm、横7~30mm、肉厚が0.1~3mm程度の偏平な略角筒形状の成形体6aであることが望ましい。そして、抱持固定性を更に向上させるために、この成形体6aの内面を凸凹のある内面に形成することが望ましい。

【0090】また、この成形体6aの最初の延伸変形処理は、その長さが1.5~10倍、好ましくは2~6倍程度となるように行うのが良く、二度目の拡張変形処理は、その縦横寸法が3~10倍程度となるように行うのが望ましい。尚、最初の変形処理温度( $T_f1$ )と二度目の変形処理温度( $T_f2$ )との温度差は、前述した血管吻合用形状記憶材料3の場合と同様に10°C以上とする必要があり、20~30°Cの温度差とするのが望ましい。

【0091】この実施形態の腱接合用形状記憶材料6は、上記のように二度の変形処理を行っているが、元の偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体6aを、そのガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ )（結晶化温度がない場合は100°C）より低い変形処理温度( $T_f$ )で縦横方向に一度だけ拡張変形処理して冷却することにより、元の成形体6aより開口面積の大きい略角筒形状の記憶材料としてもよい。このように拡張変形処理をしただけの腱接合用形状記憶材料も、ガラス転移温度以上の温度で再加熱すると、縦横方向に収縮して元の偏平な開口面積の小さい略角筒形状の成形体6aに形状が復元するので、切断した腱をしっかりと抱持固定して接合することができる。

【0092】図11は本発明の更に他の実施形態に係る腱接合用形状記憶材料の説明図である。

【0093】この腱接合用形状記憶材料は、上述した開口面積の大きい略角筒形状の腱接合用形状記憶材料6の上下両面に、内側に向かって多数のV字状の切り起こし部61を形成し、各切り起こし部61をガラス転移温度( $T_g$ )以上に加熱してその形状を予め収縮、復元させ、冷却固化したものである。

【0094】このような腱接合用形状記憶材料は、再加熱により形状を復元させて腱を接合するとき、予め収

縮、固化した切り起こし部61が腱の上下両面に食い込むため、接合後に腱が抜け出すのを確実に防止できる利点がある。

【0095】尚、V字状の切り起こし部61は、図11に示すように、その先端が形状記憶材料6の中央を向くように形成することが好ましく、このようにすると腱に対する引掛かりが良くなるため、腱の抜け止め防止効果が更に向上する。

【0096】この腱接合用形状記憶材料の他の構成は、10前述した腱接合用形状記憶材料6と同様であるので、説明を省略する。

【0097】図12は本発明の更に他の実施形態に係る縫合用の形状記憶生体内分解吸収性材料（以下、縫合用形状記憶材料と記す）の説明図、図13はその使用方法の説明図である。

【0098】この縫合用形状記憶材料7は、切開されたリング形状の乳酸系ポリマーの成形体からなるもので、所定温度（後述する変形処理温度( $T_f$ )）以上に加熱すると、その形状が外力を加えなくても記憶した小径の切開されたリング形状に復元される材料である。

【0099】即ち、この縫合用形状記憶材料7は、乳酸系ポリマーからなる小径リング形状の成形体7aを、そのガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ )（結晶化温度がない場合は100°C）より低い変形処理温度( $T_f$ )で、大径リング形状の成形体7bに拡張変形処理し、これを切開した大径リング形状の成形体7cの一端部を、縫合針と係合可能な形状に曲げ変形処理してフック部71を形成し、そのままガラス転移温度( $T_g$ )より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0100】このような縫合用形状記憶材料7は、変形処理温度( $T_f$ )以上の温度で再加熱すると、元の小径リング形状の成形体7aを切開した形状に復元する。従ってこの縫合用形状記憶材料7の一端のフック部71に縫合針を係着し、図13に示すように生体の切開した部位104を必要な針数だけ縫って、各形状記憶材料7を切開した部位104の両側縁に通すことにより仮縫合し、このように仮縫合した状態で各形状記憶材料7に変形処理温度 $T_f$ 以上の温水又は温風などの熱源を接触させて再加熱すると、各形状記憶材料7が速やかに元の小径リング形状の成形体7aを切開した形状に復元して生体の切開部位104を閉じ、簡単且つ確実に縫合することができる。

【0101】切開部位104をしっかりと縫合するためには、元の小径リング形状の成形体7aの内径を0.1~5mm程度、外径を0.3~7mm程度、長さを0.3~5mm程度に設定することが望ましく、また、この成形体7aの拡張変形処理は、その内径が3~10倍程度の大径リング形状の成形体7bとなるように行なうことが望ましい。尚、リング形状については、この実施形態

のような真円状のもののほか、橢円状、三角形以上の多角形状、異形状など種々のリング形状となし得ることは言うまでもない。また、元の成形体7aの形状を、切開された小径リングの双方の切断端部をオーバーラップさせた形状にしておくと、再加熱により形状を復元させたときに切開部位104を一層しっかりと縫合できる利点があるので望ましい。

【0102】この実施形態では、切開した大径リング形状の成形体7cの一端部を更に曲げ変形処理してフック部71を形成しているが、小径リング形状の成形体7aを上記の変形処理温度( $T_f$ )で大径リング形状の成形体7bに拡張変形処理して、そのままガラス転移温度( $T_g$ )より低い温度に冷却してその形状を固定し、これを成形体7cのように切開して縫合用形状記憶材料としてもよい。

【0103】図14は本発明の更に他の実施形態に係る縫合用形状記憶材料の説明図であって、この縫合用形状記憶材料70は乳酸系ポリマーの糸形状の成形体より成り、所定温度(後述する変形処理温度( $T_f$ ))以上に加熱すると、外力を加えなくても短縮して記憶した太い糸形状に復元されるものである。

【0104】即ち、この縫合用形状記憶材料70は、乳酸系ポリマーを例えば溶融押出成形して太い糸形状の成形体70aを造り、この成形体70aをガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ ) (結晶化温度がない場合は100°C)より低い温度( $T_f$ )で、上記の糸形状より細くて長い糸形状に延伸変形処理し、そのままガラス転移温度( $T_g$ )より低い温度に冷却してその細い糸形状を固定したものである。

【0105】このような糸形状の縫合用形状記憶材料70は、従来の縫合糸と同様に生体の切開部分等の縫合に使用されるが、従来の縫合糸のように強く縛る必要はなく、ゆるく縛った状態で仮縫合し、ガラス転移温度( $T_g$ )以上の温風や温水(滅菌した生理食塩水)などの熱源を接触させて再加熱するだけで、該材料70が瞬時に短縮して元の太い糸形状に復元し、強く縛った縫合状態となるため、縫合に要する労力を大幅に軽減することができる。

【0106】元の糸形状の成形体70aの太さは0.2~1mm程度に設定するのが適当であり、この程度の太さがあれば充分な引張り強度を有するので切断の心配は解消される。また、この成形体70aの延伸変形処理は、その延伸倍率が1.5~10倍、好ましくは2~6倍程度となるように行なうことが望ましい。

【0107】この実施形態では、元の成形体70aも縫合用形状記憶材料70も、断面が真円状の糸形状とされているが、橢円状や長方形の断面を有する糸形状にもよい。長方形断面を備えた糸形状の縫合用形状記憶材料を得る場合は、元の長方形断面を有する成形体の厚みを0.2~0.4mm程度、幅を0.5~1.5mm程

度に設定するのが適当である。

【0108】図15は本発明の更に他の実施形態に係る骨接合用の形状記憶生体内分解吸収性材料(以下、骨接合用形状記憶材料と記す)の説明図、図16は圧縮変形処理の説明図、図17は同骨接合用形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【0109】この骨接合用形状記憶材料8は、乳酸系ポリマーの棒形状の成形体からなるもので、所定温度(後述する変形処理温度( $T_f$ ))以上に加熱するとその形状が外力を加えなくても上記の棒形状より太くて短い記憶した棒形状に復元される材料である。

【0110】即ち、この骨接合用形状記憶材料8は、乳酸系ポリマーからなる太い丸棒形状の成形体8aを、そのガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ ) (結晶化温度がない場合は100°C)より低い変形処理温度( $T_f$ )で、上記の成形体より長くて細い丸棒形状の成形体に圧縮変形処理し、そのままガラス転移温度( $T_g$ )より低い温度に冷却してその細い丸棒形状を固定したものである。

【0111】このような骨接合用形状記憶材料8は、変形処理温度( $T_f$ )以上の温度に再加熱すると、瞬時に元の太い丸棒形状の成形体8aに形状が復元される。従って、図17に示すように、この骨接合用形状記憶材料8を従来の髓内釘の代替品として使用し、骨折又は切断した骨106の髓腔106a、106aに該形状記憶材料8を半分づつ挿入して、その部分に変形処理温度( $T_f$ )以上の温水(滅菌した生理食塩水)等を接触させて再加熱すると、骨接合用形状記憶材料8が元の太い丸棒形状の成形体8aに形状が復元して髓腔106a、106aの内面に密着し、抜出し不能に固定されるため、骨106、106を簡単且つ確実に接合することができる。

【0112】また、この骨接合用形状記憶材料8を従来の骨接合ピンの代替品として使用し、接合すべき骨片にドリル等で少し大きい直径の孔をあけて、上記の骨接合用形状記憶材料8を該孔に挿入し、同様に再加熱により形状を復元させて骨片を接合することもできる。

【0113】元の太い丸棒形状の成形体8aは、溶融押出成形、射出成形、加圧(プレス)成形など種々の成形手段で成形すればよく、その寸法は従来の髓内釘や骨接合ピンとほぼ同様とすればよい。

【0114】元の成形体8aの圧縮変形手段としては、例えば図16に示すような手段が好適に採用される。即ち、この圧縮変形手段は、横断面の開口面積が大きい大径円筒形の収容キャビティ105aと、横断面の開口面積が小さい小径円筒形の有底の成形キャビティ105cとの間に、内周面が下窄まりのテーパー面とされた絞り部105bを同軸的に設けた成形形105を使用し、その収容キャビティ105aに上記の成形体8aを収容して、加圧用の雄形105dにより成形体8aを上記の変

形処理温度 ( $T_f$ ) で成形キャビティ 105c に連続的又は断続的に圧入充填し、そのまま冷却して形状を固定することにより、細い丸棒形状の形状記憶材料 8 を得るものである。

【0115】その場合、収容キャビティ 105a と成形キャビティ 105c の開口面積の比を 1.5 ~ 6.0 の範囲内に設定し、変形比（成形体 8a の断面積 / 形状記憶材料 8 の断面積）が実質的に 1.5 ~ 6.0 の範囲となるように調節することが望ましい。変形比が 1.5 未満では、形状復元の効果が不充分な形状記憶材料となり、6.0 を越えると多孔化またはフィブリル化などの材料の不均質化を招くといった不都合を生じるからである。

【0116】この骨接合用形状記憶材料 8 には、生体活性なバイオセラミックス粉体を 10 ~ 60 重量%、好ましくは 20 ~ 50 重量% の範囲内で含有させることも有用な方法である。このようにバイオセラミックス粉体を含有させた骨接合用形状記憶材料 8 を、上記のように髓孔やドリルであけた孔に挿入すると、形状復元によって周囲組織とよく密着するので、該材料 8 の表面に露出しているバイオセラミックス粉体や、該材料 8 の乳酸系ポリマーの表面からの加水分解によって露出してくるバイオセラミックス粉体によって、骨組織が該材料 8 の表層部に確実に再現性をもって誘導形成され、短期間で該材料 8 が生体骨と結合して固定される利点がある。

【0117】バイオセラミックス粉体としては前述のものが使用されるが、そのなかでも、骨組織の誘導形成能が高く使用実績の多い湿式ハイドロキシアパタイト、トリカルシウムホスフェートの粉体などは特に有用である。

【0118】なお、この実施形態では、元の成形体 8a も骨接合用形状記憶材料 8 も丸棒形状であるが、例えば髓内釘の代替品とする場合には角棒形状にしてもよく、また適当に湾曲した形状を持つ異形体でもよい。要するに、中実で長い棒形状であれば、どのような断面形状を有するものでもよく、また曲がっていてもよいものである。

【0119】図 18 は本発明の更に他の実施形態に係る骨接合プレート固定用の形状記憶生体内分解吸収性材料（以下、骨接合プレート固定用形状記憶材料と記す）の説明図、図 19 はその使用方法の説明図である。

【0120】この骨接合プレート固定用形状記憶材料 9 は、前述の丸棒形状の骨接合用形状記憶材料 8 を切削して、一端面の直径が他端面の直径より小さいテーパー付きピンに加工したものである。このものは、前記の変形処理温度 ( $T_f$ ) 以上の温度に再加熱すると、一点鎖線で示すように、長さ方向に収縮しながら径方向に拡張し、直径が大きく長さが短いテーパー付きピンに形状が復元する。

【0121】このテーパー付きピン形状の形状記憶材料

9 は、そのままで骨接合用のピンとして使用できるものであるが、更に、図 19 に示すように骨接合プレート 107 の固定に好適に使用されるものである。

【0122】即ち、この形状記憶材料 9 の直径より少し大きい口径を有する複数の孔 106b を骨 106 にあけ、各孔 106b にテーパー付きピン形状の形状記憶材料 9 を、直径が大きい他端面の方から挿入する。そして、上記の孔 106b と同数の孔 107a をあけた骨接合プレート 107 を載置し、骨 106 の表面から突き出した形状記憶材料 9 の上端部を骨接合プレート 107 の各孔 107a に通して、骨接合プレート 107 をセットする。次いで、変形処理温度 ( $T_f$ ) 以上の温水（生理食塩水）などの熱源を各形状記憶材料 9 に接触させ、その形状を復元させて、骨 106 と骨接合プレート 107 のそれぞれの孔 106b、107a に形状記憶材料 9 を密着させることにより、骨接合プレート 107 を骨 106 の表面に固定する。そして、予め加熱していたコテ 108 を、骨接合プレート 107 の表面から出ている各形状記憶材料 9 の上端面に接触させ、該上端面が骨接合プレート 107 の表面と面一になるように圧着して、骨接合プレート 107 を強固に固定する。なお、熱コテによるピン上端部の処理に代えて、予めプレート 107 を固定できる形状にピン上端部を形状記憶させておく方法も、一つの有効な方法である。

【0123】このような骨接合プレート固定用形状記憶材料 9 には、前述したバイオセラミックス粉体を含有させて、短期間で骨 106 と結合できるようにすると、より有効である。

【0124】図 20 は本発明の更に他の実施形態に係る骨接合用形状記憶材料の説明図、図 21 はその使用方法の説明図である。

【0125】この骨接合用形状記憶材料 10 は、乳酸系ポリマーからなる円柱状成形プロック 10d を切削加工することにより、円柱部 10a の両端面の周縁から 2 本以上（この実施形態では 8 本）のアーム部 10b が外側へ傾斜して突き出した形状の成形体 10c を作製し、この成形体 10c を、ガラス転移温度 ( $T_g$ ) より高く結晶化温度 ( $T_c$ )（結晶化温度がない場合は 100°C）より低い変形処理温度 ( $T_f$ ) で、各アーム部 10b が円柱部 10a の軸線方向と平行になるように各アーム部 10b の付け根部分で内側へ曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0126】このような骨接合用形状記憶材料 10 は、上記の変形処理温度 ( $T_f$ ) 以上に再加熱すると、各アーム部 10b が外側へ傾斜して開いた元の成形体 10c に形状が復元される。

【0127】従って、この骨接合用形状記憶材料 10 を従来のハーバースクリューの代替品などの類似の用途に使用し、図 21 に示すように、ドリル等で骨 106、

106の接合すべき面にあけた孔106c, 106cへ該形状記憶材料10を挿入して、上記の変形処理温度( $T_f$ )以上の温水(生理食塩水)等で加熱すると、該形状記憶材料10は元の成形体10cに形状が復元してアーム部10bが外側へ傾斜するよう開き、各アーム部10bの先端が双方の孔106c, 106cの内面に圧接して固定されるため、双方の骨106, 106を簡単に接合することができる。

【0128】かかる骨接合用形状記憶材料10は、図20に示すように、各アーム部10bの先端に爪片を外側へ突出させて形成することが望ましい。このような爪片が形成されていると、形状が復元したとき、上記の孔106cの内面と爪片との引掛かりが良くなり、より強固に骨106, 106を接合できる利点がある。

【0129】尚、この骨接合用形状記憶材料10においても、前述したバイオセラミックス粉体を含有させて、短期間で骨106と結合できるようにすることが望ましい。

【0130】図22は本発明の更に他の実施形態に係る、髓腔内でのボーンセメント或は骨の細片の流出防止用の形状記憶生体内分解吸収性材料(以下、ボーンセメント流出防止用形状記憶材料と記す)の説明図、図23はその使用方法の説明図である。

【0131】このボーンセメント流出防止用形状記憶材料11は、乳酸系ポリマーからなる円柱状成形プロック11dを切削加工することにより、半球面状の下面を有する円柱状プラグ部11aの上面の周縁から2以上(この実施形態では4つ)の花弁状突起部11bが外側へ傾斜して突き出した形状の成形体11cを作製し、この成形体11cを、ガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ )(結晶化温度がない場合は100°C)より低い変形処理温度( $T_f$ )で、各花弁状突起部11bが円柱状プラグ部11aの軸線方向と平行になるように各花弁状突起部11bの付け根部分で内側へ曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0132】かかる形状記憶材料11は、変形処理温度( $T_f$ )以上に再加熱すると、各花弁状突起部11bが外側へ傾斜して開いた元の成形体11cに形状が速やかに復元される。従って、図23に示すようにこのボーンセメント流出防止用形状記憶材料11を骨106の髓腔106aへ挿入し、変形処理温度( $T_f$ )以上の温水(生理食塩水)等を接触させて再加熱すると、該形状記憶材料11は元の成形体10cに形状が復元して、各花弁状突起部11bが外側へ傾斜するよう開き、各花弁状突起部11bの先端が髓腔106aの内面に圧接して固定される。

【0133】このように形状記憶材料11を復元させて髓腔106a内に固定し、ボーンセメント108を髓腔106aの一端(上端)から充填すると、ボーンセメン

ト108は各花弁状突起部11bによって髓腔106aの下部へ流出することが防止される。従って、このボーンセメント108を充填した髓腔106aに人工関節のシステム(不図示)を挿入すると、ボーンセメント108によって該システムを確実に固定することができる。

【0134】このボーンセメント流出防止用形状記憶材料11も、前述したバイオセラミックス粉体を含有させて、短期間で骨106と結合できるようになることが望ましく、また、各花弁状突起部11bの先端に外側へ突出する爪片を形成して、髓腔106aの内面との引掛けを良くすることが望ましい。

【0135】尚、元の成形体11cの各部の寸法は、挿入する髓腔の大きさに応じて適宜設定すればよい。

【0136】図24は本発明の更に他の実施形態に係る血管再狭窄防止用の形状記憶生体内分解吸収性材料(以下、血管再狭窄防止用形状記憶材料と記す)の説明図、図25はその使用方法の説明図である。この血管再狭窄防止用形状記憶材料12は、多数の孔12bを形成した孔開き円筒形状の乳酸系ポリマーからなる成形体12aを、そのガラス転移温度( $T_g$ )より高く結晶化温度( $T_c$ )(結晶化温度がない場合は100°C)より低い変形処理温度( $T_f$ )で、偏平に折り畳んで丸く巻いて褶曲させた筒形状に曲げ変形処理し、そのままガラス転移温度より低い温度に冷却してその形状を固定したものである。

【0137】かかる形状記憶材料12は、上記の変形処理温度( $T_f$ )以上に再加熱すると、元の孔開き円筒形状の成形体12aに形状が復元される。従って、この血管再狭窄防止用形状記憶材料12を従来の再狭窄防止用のステントの代替品として使用し、図25に示すように冠動脈などの血管110に該形状記憶材料12を挿入して、変形処理温度( $T_f$ )以上の温水(生理食塩水)等を接触させて再加熱すると、該形状記憶材料12が元の孔開き円筒形状の成形体12aに復元し、血管110を内側から押抜けで再狭窄を防止することができる。

【0138】この血管再狭窄防止用形状記憶材料12には再狭窄防止薬を含有させ、上記のように血管110内に固定したときに再狭窄防止薬が該形状記憶材料12から一定速度で放出されるように工夫することができる。このように薬剤を含有させる場合には、元の孔開き円筒形状の成形体12aを溶融押出成形等の手段で作製すると、高い成形温度によって薬剤が変質する恐れがあるため、薬剤が変質しないように次の方法で元の孔開き円筒形状の成形体12aを作製することが望ましい。

【0139】即ち、乳酸系ポリマーと薬剤を溶剤に溶解してポリマー溶液を調製し、これを芯棒109に吹きつけて溶剤を揮散させることにより、芯棒109の回りに厚肉の円筒膜を形成し、この円筒膜に多数の孔12bを開けてから芯棒109を抜き取って、孔開き円筒形状の成形体12aを得るようにする。

【0140】その場合、乳酸系ポリマーを溶解できる溶剤と、この溶剤より高い沸点を有する非溶剤との混合溶媒を用いて、これに乳酸系ポリマーと薬剤を溶解してポリマー溶液を調製し、上記と同様にすると、連続気泡を有する孔開き円筒形状の発泡成形体が得られる。このような孔開き円筒形状の発泡成形体を曲げ変形処理した血管再狭窄用形状記憶材料は、形状を復元させて血管内に固定すると、無発泡のものに比べて表面積が遙かに大きいため加水分解の進行が速く、薬剤の放出量も多くなる利点がある。

【0141】この実施形態の血管再狭窄防止用形状記憶材料12は、孔開き円筒形状の元の成形体12aを摺曲した筒形状に曲げ変形処理したものであるが、例えば、網目を備えたメッシュ状円筒形状の元の成形体を作製して同様に曲げ変形処理してもよい。また、大径コイル(ラセン)形状の元の成形体を作製し、これを小径コイル(ラセン)形状に縮小(引張り)変形処理して血管再狭窄防止用形状記憶材料としてもよい。

【0142】以上、用途を具体的に幾つか挙げて説明したが、これら以外にも多くの用途があり、それらが本発明の内容を逸脱しない限り全て本発明に包含されることは言うまでもない。

【0143】次に、本発明の更に具体的な実施例を挙げる。

【0144】【実施例1】DL-ラクチドの開環重合より得た粘度平均分子量40万、25万、15万、10万、および7万のポリ-D,L-乳酸(PDLA)を160°C、100kg/cm<sup>2</sup>でそれぞれ加圧成形して、直徑10.0mm、長さ20mmの丸棒形状の夫々のPDLAからなる5本の成形体を得た。これらの成形体のガラス転移温度は、いずれも50~56°Cの範囲であった。

【0145】次いで、これらの成形体を60°Cに加熱し、直徑5.8mm、長さ60mmの細長い丸棒形状の成形体となるようにそれぞれ圧縮塑性変形処理した後、冷却して常温で形状を固定し、元の丸棒形状を記憶した5本の形状記憶生体内分解吸収性材料を得た。これらの形状記憶材料の断面積をS<sub>1</sub>、長さをL<sub>1</sub>とし、塑性変形前の元の成形体の断面積をS<sub>0</sub>、長さをL<sub>0</sub>とする。いずれの形状記憶材料も、断面積の変形度R<sub>s</sub>=S<sub>0</sub>/S<sub>1</sub>=3.0、長さの変形度R<sub>L</sub>=L<sub>0</sub>/L<sub>1</sub>=3.0である。

【0146】次いで、これらの形状記憶材料を65°Cの生理食塩水中に浸漬して形状を回復させ、回復後の断面積S<sub>2</sub>と長さL<sub>2</sub>を測定して、断面積の回復率[(S<sub>2</sub>/S<sub>0</sub>)×100](%)と、長さの回復率[(L<sub>2</sub>/L<sub>0</sub>)×100](%)を求めた。その結果を表1に示す。

【表1】

PDLLA 粘度平均 分子量	変形度 (R <sub>s</sub> =R <sub>L</sub> )	断面積の 回復率 (%)	長さの 回復率 (%)
40万	3.0	97.3	96.7
25万	3.0	97.3	97.3
15万	3.0	97.7	98.0
10万	3.0	98.7	98.8
7万	3.0	99.5	99.5

【0147】それぞれの形状記憶材料の形状は、65°Cの生理食塩水中に浸漬後、瞬時に回復した。そして、いずれの分子量の形状記憶材料も、その断面積の回復率および長さの回復率が96.7%以上と高く、変形前の元の丸棒形状にほぼ完全に回復することが確認できた。

【0148】また、形状の回復率は形状記憶材料の分子量に幾分依存した。このことは、分子量が高くなるほど、PDLAの流動性が悪くなるために、元の成形体の塑性変形時に内部歪みが生じて形状が記憶されたためであると考えられる。しかし、本質的には元の丸棒形状に完全に回復するものであると思われる。

【0149】DL-ラクチドの開環重合より得たPDLAは、一般にアモルファスポリマーであるため、結晶性ポリマーであるポリ-L-乳酸(PLLA)と比較して生体に埋入後の加水分解が速いことはよく知られている。また、その成形体の強度は、PLLAを配向等の処理によって分子鎖(結晶軸)を配向させた高い強度のものより低い。PDLAは配向などの処理によってアモルファス相と部分的な結晶相の配向を生じる場合があり、それによって幾分かの強度の向上がある。それは、D-体とL-体のラクチドの比率の違い(どちらかを高くする)、共重合体の種類の選択とそのときのモノマーの比率の変換、分子量の大小によって左右される。

【0150】形状記憶材料の必要な強度、その維持時間、あるいは吸収の速さなどは、これらの要因を変換することで調節することができる。また、ポリマーに含まれるラクチドモノマーの含有量を調整することによっても、分解速度を調節することができる。

【0151】【実施例2】D-ラクチドとL-ラクチドを25:75、40:60、50:50の重量比で重合して得た3種類の粘度平均分子量15万のPDLAを、160°C、100kg/cm<sup>2</sup>でそれぞれ加圧成形して、直徑10mm、長さ10mmの丸棒形状の三本の成形体を得た。これらの成形体のガラス転移温度は、いずれも50~60°Cの範囲であった。

【0152】次いで、これらの成形体を65°Cに加熱し、直徑5mm、長さ40mmの細長い丸棒形状の成形体となるようにそれぞれ圧縮塑性変形処理した後、冷却して常温で形状を固定し、元の丸棒形状を記憶した変形

度 $R_s = R_L = 4.0$ の3本の形状記憶材料を得た。  
【0153】これらの形状記憶材料を実施例1より温度が高い70°Cの生理食塩水中に浸漬して、それぞれの形状回復率（断面積の回復率と長さの回復率）を測定した。その測定結果を表2に示す。

【表2】

D-ラクチド /L-ラクチド	変形度 ( $R_s=R_L$ )	断面積の 回復率 (%)	長さの 回復率 (%)
25/75	4.0	95.5	94.5
40/60	4.0	96.0	95.3
50/50	4.0	97.7	98.0

【0154】それぞれの形状記憶材料の形状は、70°Cの生理食塩水中に浸漬後、瞬時に回復した。形状回復率の大きさは、D-ラクチドとL-ラクチドの重合時の比率に依存し、等しい比率の方が形状回復率の値が増加し、塑性変形前の状態に回復しやすい傾向が明らかになった。D-ラクチドかL-ラクチドのどちらかの割合が多いPDLAは、ポリマーの構成分子鎖内にL-乳酸あるいはD-乳酸が連続している鎖の部分が存在するので、分子鎖内で水素結合が生じ易いのでわずかに結晶化するため、70°Cでの回復率がやや小さくなつたことが一因であると考えられる。

【0155】【実施例3】粘度平均分子量20万のD,L-乳酸-グリコール酸共重合体（D,L-乳酸：グリコール酸=97.5:2.5）を180°C、100kg/cm<sup>2</sup>で加圧成形して、直径13.0mm、長さ30mmの丸棒形状の成形体を得た。この成形体のガラス転移温度は51°Cであった。

【0156】次いで、この成形体を65°Cに加熱し、直径7.5mm、長さ90mmの細長い丸棒形状の成形体となるように圧縮塑性変形処理した後、冷却してその形状を固定し、元の丸棒形状を記憶した変形度 $R_s = R_L = 3.0$ の形状記憶材料を得た。

【0157】そして、この形状記憶材料を67°Cの生理食塩水に浸漬して、その形状回復率（断面積の回復率と長さの回復率）を測定した。その結果を表3に示す。

【表3】

	変形度 ( $R_s=R_L$ )	断面積の 回復率 (%)	長さの 回復率 (%)
P(DLLA-GA) 90/10	3.0	99.0	98.0

【0158】この形状記憶材料の形状は、67°Cの生理食塩水に浸漬後、瞬時に回復した。その断面積の回復率

および長さの回復率は98%以上であり、塑性変形前の元の丸棒形状にほぼ完全に復元することができた。

【0159】【実施例4】粘度平均分子量10万のPLLAと、D,L-ラクチドの開環重合により得た粘度平均分子量10万のPDLAを重量比で70:30となるように混合した顆粒を、185°C、100kg/cm<sup>2</sup>で加圧成形して、直径10mm、長さ20mmの丸棒形状の成形体を得た。この成形体の見掛け上のガラス転移温度は60°C付近であった。

【0160】次いで、この成形体を85°Cに加熱し、直径6.3mm、長さ50mmの細長い丸棒形状の成形体となるように圧縮塑性変形処理した後、冷却して形状を固定し、元の丸棒形状を記憶した変形度 $R_s = R_L = 2.5$ の形状記憶材料を得た。

【0161】この形状記憶材料を85°Cの生理食塩水中に浸漬して、その形状回復率（断面積の回復率と長さの回復率）を測定した。その測定結果を表4に示す。

【表4】

	変形度 ( $R_s=R_L$ )	断面積の 回復率 (%)	長さの 回復率 (%)
PLLA/PDLA 70/30	2.5	94.8	98.0

【0162】この形状記憶材料の形状は、85°Cの生理食塩水中に浸漬後、瞬時に回復した。形状回復率は、実施例1の粘度平均分子量10万のPDLAの形状記憶材料と比較してやや下回ったが、ほぼ塑性変形前の丸棒形状に復元した。下回った理由は、形状記憶材料のPLLAの部分が二次賦形の塑性変形による配向によって、わずかに結晶化したためであると考えられる。

【0163】【実施例5】D-ラクチドとL-ラクチドを50:50の重量比で重合して得た粘度平均分子量15万のPDLA（実施例2で使用のもの）をジクロロメタンに溶解し、この溶液に未焼成のハイドロキシアバタイト（u-HA）を加えた後、攪拌しながらエチルアルコールを加えてPDLAとu-HAを共沈させた。次いで、これを濾過し、完全に乾燥して、u-HAが40重量%と50重量%の割合で均一に分散している2種類のPDLAの顆粒を得た。

【0164】これらの顆粒をそれぞれ実施例2と同様の条件で加圧成形して、直径10mm、長さ10mmの丸棒形状の2種類の成形体を得た。次いで、これらの成形体を70°Cに加熱して、直径6.0mm、長さ28mmの細長い丸棒形状の成形体（変形度 $R_s = R_L = 2.8$ ）に圧縮塑性変形処理し、冷却して形状を固定した後、更にこの成形体を切削加工して、一端面の直径が1.2mm、他端面の直径が1.5mm、長さが25mmの2種類のテーパー付き形状記憶ピン（記憶形状材料）を作製した。そして、これらのテーパー付き形状記

憶ビンを70°Cの生理食塩水に浸漬して、その形状回復率（一端面の断面積の回復率、他端面の断面積の回復率、長さの回復率）を測定した。その結果を表5に示す。

【表5】

	変形度 ( $R_s=R_L$ )	一端面の 断面積の 回復率 (%)	他端面の 断面積の 回復率 (%)	長さの 回復率 (%)
u-HA/PDLLA =40/60(wt.%)	2.8	96.1	96.1	98.2
u-HA/PDLLA =50/50(wt.%)	2.8	93.2	92.9	95.7

【0165】それぞれのテーパー付き形状記憶ビンの形状は、70°Cの生理食塩水中に浸漬後、瞬時に太くて短いテーパー付きビン形状に回復し、該ビンの一端面の断面積の回復率、他端面の断面積の回復率、長さの回復率はいずれも約93%以上と高かった。本実施例から、バイオセラミックス粉粒体とPDLLAとの複合体の形状記憶材料が得られることが判る。

【0166】次に、上記のテーパー付き形状記憶ビンのうち、u-HA/PDLLA=50/50(重量%)の複合体からなるビンを、骨接合用のプレート固定ビンとして使用することを試みた。

【0167】図19に示すように、まず家兔の大腿骨106に直径2.0mmの孔106bをドリルで5mm間隔で直線上に4箇所あけ、u-HA/PDLLA=50/50(重量%)の複合体からなるテーパー付き形状記憶ビン9を、直径が大きい他端面の方から各孔106bに挿入した。次いで、直径2.2mmの孔を5mm間隔で直線上に4箇所穿孔したHA/PDLLA=50/50(重量%)の複合体からなる骨接合用のプレート107を大腿骨106に重ね、大腿骨106の表面から突き出したテーパー付き形状記憶ビン9の他端部(上端部)をプレート107の各孔107aに通してプレート107を設置した。そして、70°Cの生理食塩水をテーパー付き形状記憶ビン9に流しかけ、該ビン9の形状を回復させることによって、プレート107を大腿骨106の表面に固定した。更に、予め150°Cに加熱していたコテ108を、プレート107の表面から出ている該ビン9の上端に接触させ、ビンの上端がプレート107の表面と面一になるように圧着して、プレート107を強固に固定した。

【0168】次ぎに、大腿骨に固定したプレートの引き抜き試験を行った。まず、プレートを固定した大腿骨を万能試験機に設置し、固定したプレートを特殊な治具で挟んでプレートを引き抜く方向に応力を加えた。その結果、プレートはビンと離脱することなく、プレートが折損した。

【0169】以上のことから、このテーパー付き形状記憶ビンは、骨接合用のプレートを生体骨に簡単且つ確実

に固定できるものであることが実証されたので、従来のスクリューでプレートを骨折部分に固定する骨接合法に比べると、遙かに容易な骨接合法が可能となった。

【0170】【実施例6】実施例1で用いた粘度平均分子量25万のPDLLAを160°C、100kg/cm<sup>2</sup>で加圧成形して、直径15mm、長さ50mmの丸棒形状の成形体を得た。そして、この成形体を切削加工して、図22に示すような、円柱状プラグ部11aの上面周縁から4つの花弁状突起部11bが外側へ傾斜して突き出した形状の成形体11cを作製した。

【0171】この成形体11cを60°Cの生理食塩水中に浸漬し、各花弁状突起部11bがプラグ部11aの軸線方向と平行になるように、各花弁状突起部11bの付根部分を内側に曲げ変形処理して花弁状突起部11bが閉じた形状となし、そのまま冷却して形状を固定することによって、元の成形体11cの形状を記憶したボーンセメント流出防止用形状記憶材料11を得た。

【0172】この形状記憶材料11を家兔大腿骨の髄腔内に挿入し、60°Cの生理食塩水を形状記憶材料11に流しかけると、形状記憶材料11の各花弁状突起部11bが元の開いた形状に回復して、形状記憶材料11が髄腔内に固定された。

【0173】次いで、プラグが下に、セメントが上になるように縦にして髄腔内にボーンセメントを注入し、硬化させてから大腿骨を縦に割って、髄腔内のボーンセメントの洩出しの有無を確認した。その結果、ボーンセメントは形状記憶材料11より上の髄腔内で硬化しており、下側の髄腔内へは漏れていないことが確認された。また、挿入したボーンセメント流出防止用形状記憶材料11は髄腔内で強固に固定されていた。

【0174】【実施例7】L-ラクチドとD,L-ラクチドを95:5の重量比で重合して得た粘度平均分子量15万の共重合体を、実施例6と同じ方法でハイドロキシアバタイト(HA)と共に沈させて乾燥し、u-HAが40重量%の割合で均一に分散している共重合体の顆粒を得た。

【0175】これを、185°C、100kg/cm<sup>2</sup>で加圧成形して、直径10mm、長さ40mmの丸棒状の

成形体を得た。この成形体の見掛け上のガラス転移温度は62°Cであった。

【0176】次いで、この成形体を切削加工して、図20に示す形状の成形体10c (L: 35mm, d: 3mm, D: 5mm) を作製した。そして、この成形体10cを85°Cに加熱して、各アーム部10bが円柱部10aの軸線方向と平行になるように、各アーム部10bの付根部分で内側に曲げ変形処理し、元の成形体10cの形状を記憶した骨接合用形状記憶材料10を得た。

【0177】次ぎに、家兎頸骨を中間で骨切りして、二つの骨片を得た。そして、これらの骨片の切断面にそれぞれ直径4mm、深さ18mmの孔を開け、そこへ骨接合用形状記憶材料10を挿入して二つの骨片を接合した後、85°Cの生理食塩水を流しかけて、骨接合用形状記憶材料10の形状を復元させ、双方の骨片を強固に接合固定した。この接合固定した骨片に引抜き方向の応力を加えたが、骨片は強固に接合されており、骨接合用形状記憶材料10が骨片の孔から抜けることはなかった。

【0178】のことから、上記の骨接合用形状記憶材料10は、骨片を充分固定できることが実証された。

【0179】【実施例8】DL-ラクチドの開環重合で得た粘度平均分子量10万のポリ-DL-乳酸（ガラス転移温度：51°C）を180°Cで内径1mm、外径5mmの小径円筒形状に押出成形し、冷却したのち切断して内径1mm、外径5mm、長さ（幅）2mmの小径リング形状の成形体を得た。そして、この小径リング形状の成形体を60°Cの雰囲気下で内径10mm、外径11.5mm、長さ（幅）1.5mmの大径リング形状に拡張変形した後、冷却して形状を固定し、元の小径リング形状を記憶した形状記憶材料を作製した。

【0180】この形状記憶材料を70°Cの温水に浸漬すると、内径、外径、長さ（幅）とともに瞬時に元の小径リングと殆ど同じ形状に復元した。

【0181】【実施例9】DL-ラクチドの開環重合で得た粘度平均分子量7万のポリ-DL-乳酸（ガラス転移温度：50°C）を180°Cで内径0.5mm、外径3.2mmの小径円筒形状に押出成形し、冷却したのち切断して内径0.5mm、外径3.2mm、長さ（幅）1.0mmの小径リング形状の成形体を得た。この小径リング形状の成形体を55°Cの雰囲気下で内径5.0mm、外径6.1mm、長さ（幅）0.8mmの大径リング形状に拡張変形した後、冷却して形状を固定し、元の小径リング形状を記憶した血管結紮用リング（形状記憶材料）を作製した。

【0182】この血管結紮用リングを、家兎の腹部の切断された血管（太さ約1mm）の端部に嵌挿した後、60°Cの生理食塩水を吹きかけた。すると、血管結紮用リングは瞬時に元の小径リング形状に形状が回復して血管を結紮し、完全に止血することができた。念のために、形状が回復したリングを、80°Cに加熱したベンチで偏

平にかしめて完全に血管を封止した。そして、12週後、家兎を屠殺し、その血管を調べた結果、リングはほとんど消失していたが、血管は閉塞され止血が継続されていた。

【0183】【実施例10】D-ラクチドとL-ラクチドを50:50の重量比で重合して得た粘度平均分子量15万のポリ-D,L-乳酸（ガラス転移温度：52°C）を、180°Cで内径3mm、外径5mmの小径円筒形状に押出成形し、冷却したのち切断して内径3mm、外径5mm、長さ（幅）1mmの小径リング形状の成形体を得た。この小径リング形状の成形体を60°Cの雰囲気下で内径15mm、外径15.7mm、長さ（幅）0.7mmの大径リング形状に拡張変形して切開し、その一端部を縫合針と係合し得るフック形状に曲げ加工して冷却することにより、その形状を固定し、図12に示すようなフック部71を有する縫合用形状記憶材料7を作製した。

【0184】この縫合用形状記憶材料7の一端のフック部71に縫合針を係合させ、家兎腹部の切開した部位を数針縫って、図13に示すように縫合用形状記憶材料7で切開部位104を数箇所縫合した。そして、それぞれの縫合用形状記憶材料7に65°Cの生理食塩水を吹きかけると、各縫合用形状記憶材料7は瞬時に元の小径リング形状の成形体を切開した形状に復元し、切開部位104をしっかりと縫合することができた。

【0185】【実施例11】DL-ラクチドの開環重合で得た粘度平均分子量25万のポリ-D,L-乳酸（ガラス転移温度：54°C）をジクロロメタンに溶解した溶液を、縦0.5mm、横2mm、長さ50mmのポリエチレン製の角棒の周囲に塗布して、ジクロロメタンを揮散させ、長さ20mm、肉厚0.75mm、内寸法が縦0.5mm、横2mmである偏平な角筒形状の成形体を得た。

【0186】この成形体を80°Cの雰囲気下で長さ40mmの偏平な角筒形状に延伸し、冷却して形状を固定した後、更に、60°Cの雰囲気下で長さ40mm、肉厚0.1mm、内寸法が縦5mm、横10mmである開口面積の大きい偏平な角筒形状の成形体に拡張変形し、冷却してその形状を固定することにより、元の角筒形状を記憶した腱接合用の形状記憶材料を作製した。

【0187】この形状記憶材料の両端開口に、切断した家兎の足の腱の切断端を両側から挿入して、60°Cの生理食塩水を吹きかけると、該形状記憶材料は瞬時に内寸法が縦0.5mm、横2mmの偏平な開口面積の小さい角筒形状に収縮して腱の切断端を周囲から強固に抱持固定し、更に、80°Cの生理食塩水を吹きかけると、長さが20mmの元の短い角筒形状に復元して、腱の切断端を引き寄せた状態で接合することができた。

【0188】【実施例12】DL-ラクチドの開環重合で得た粘度平均分子量7万のポリ-D,L-乳酸（ガラ

ス転移温度: 50°C) 100重量部と、血管の再狭窄防止薬トラニラスト 150重量部をクロロホルムに溶解して、固形分が3重量%の溶液を調製し、これを直径5.0 mmのポリエチレン製の丸棒に 8.0 kgf/cm<sup>2</sup> の吐出圧で吹きつけてクロロホルムを揮散させ、厚さ0.3 mmの円筒膜を作製した。そしてこの円筒膜を15 mmの長さに切断し、該円筒膜の周囲に直径1.5 mmの孔を多数あけてから丸棒を抜き取って、図24に示すような孔開き円筒形状の成形体12aを得た。このものは総重量が36 mg、封入された薬剤の重量が21.6 mgであった。

【0189】この孔開き円筒形状の成形体を55°Cの雰囲気下で、図24に示すように偏平に折り畳んで丸く巻いて褶曲させた筒形状(外径略1.0 mm)に曲げ変形処理し、急冷してその形状を固定させることにより、元の孔開き円筒形状を記憶した細い巻物状の血管再狭窄防止用のスリント(形状記憶材料)12を得た。

【0190】このスリントが元の形状を記憶していることの確認と、薬剤放出速度の測定を行うために、in vitroで次の試験を行った。

【0191】内径4.0 mmのシリコンチューブにスリントを挿入し、60°Cの温水を流入した。すると、スリントは温度の上昇に伴い元の円筒形状まで拡張、復元し、チューブの内壁を圧迫する力によってチューブ内面をライニングした状態で固定することができた。これを37°Cに調整したpH 7.4、0.2モルのリン酸緩衝液中に浸し、ポリ-D,L-乳酸の分解とともに緩衝液中に放出されるトラニラストの量を定期的に測定した。その結果、図26に示すように、12週間にわたり一定速度で薬剤の放出が見られ、初めに封入したトラニラストの68%がこの間に放出されていることが確認できた。ポリ-D,L-乳酸はまだわずかに残存しているのが確認できた。

【0192】以上より、この形状記憶生体内分解吸収性のスリントがDDSの基材として優れた性能を発揮することが判った。

### 【0193】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明の形状記憶生体内分解吸収性材料は、変形処理温度以上の温度で再加熱することによって、切断された血管の結紮(止血)や吻合、切開部位の縫合、切断された腱の接合、骨の接合、血管再狭窄の防止など、生体組織の結紮、吻合、縫合、接合、再狭窄防止、その他の処置を極めて簡単且つ確実に行うことができ、再加熱のとき形状回復の温度が低温であるために生体組織を火傷させる心配がなく、また、MRIやCTのハレーション現象を生ぜず、生体内で分解吸収されて生体内に残らないといった顕著な効果を奏する。

【0194】そして、バイオセラミックス粉体を含有させているので、生体骨と結合して強固に固定せること

とができ、また、薬剤を含有させたものは一定速度で薬剤を放出するように工夫できるのでDDSの基材としての役目を果たすことができるといった効果を奏する。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態に係る血管吻合用形状記憶材料の説明図である。

【図2】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図3】本発明の他の実施形態に係る血管吻合用形状記憶材料の説明図である。

【図4】本発明の更に他の実施形態に係る血管吻合用形状記憶材料の説明図である。

【図5】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図6】本発明の更に他の実施形態に係る血管結紮用形状記憶材料の説明図である。

【図7】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図8】本発明の更に他の実施形態に係る血管結紮用形状記憶材料の説明図である。

【図9】本発明の更に他の実施形態に係る腱接合用形状記憶材料の説明図である。

【図10】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図11】本発明の更に他の実施形態に係る腱接合用形状記憶材料の説明図である。

【図12】本発明の更に他の実施形態に係る縫合用形状記憶材料の説明図である。

【図13】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図14】本発明の更に他の実施形態に係る縫合用形状記憶材料の説明図である。

【図15】本発明の更に他の実施形態に係る骨接合用形状記憶材料の説明図である。

【図16】同形状記憶材料の圧縮変形処理の説明図である。

【図17】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図18】本発明の更に他の実施形態に係る骨接合プレート固定用形状記憶材料の説明図である。

【図19】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図20】本発明の更に他の実施形態に係る骨接合用形状記憶材料の説明図である。

【図21】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図22】本発明の更に他の実施形態に係るボーンセメント塞止め用形状記憶材料の説明図である。

【図23】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図24】本発明の更に他の実施形態に係る血管再狭窄防止用形状記憶材料の説明図である。

【図25】同形状記憶材料の使用方法の説明図である。

【図26】トラニラストを含有した血管再狭窄防止用形状記憶材料のトラニラスト放出量と経過時間との関係を示すグラフである。

### 【符号の説明】

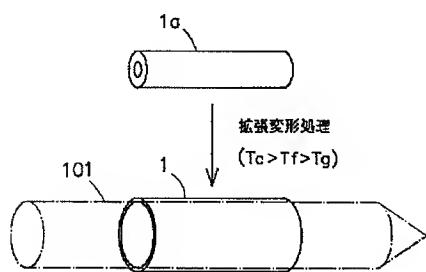
1, 2, 3 血管吻合用形状記憶材料

21a 凸凹のある内面

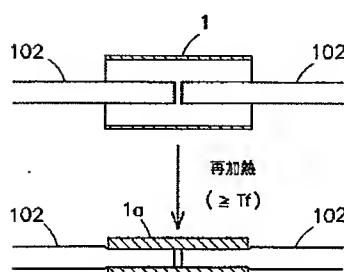
4, 5 血管結紮用形状記憶材料  
 6 縫合用形状記憶材料  
 61 切り起し部  
 7, 70 縫合用形状記憶材料  
 71 フック部  
 8, 10 骨接合用形状記憶材料  
 9 骨接合プレート固定用形状記憶材料  
 10 a 円柱部

\* 10 b アーム部  
 11 ポーンセメント流出防止用形状記憶材料  
 11 a 円柱状プラグ部  
 11 b 花弁状突起部  
 12 血管再狭窄防止用形状記憶材料  
 12 b 孔  
 1 a, 2 a, 3 a, 4 a, 5 a, 6 a, 7 a, 8 a, 1  
 \* 0 c, 11 c, 12 a, 70 a 元の成形体

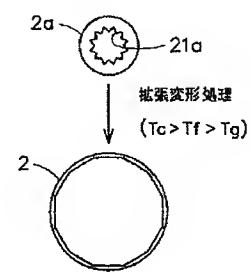
【図1】



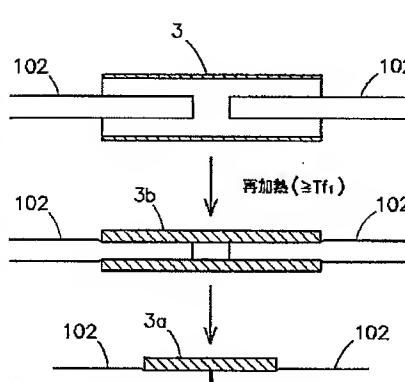
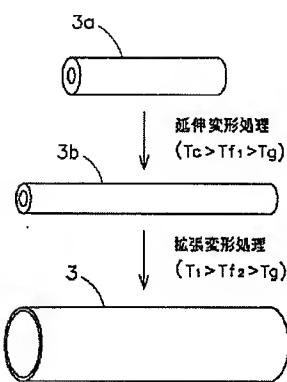
【図2】



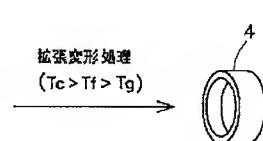
【図3】



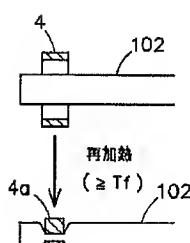
【図4】



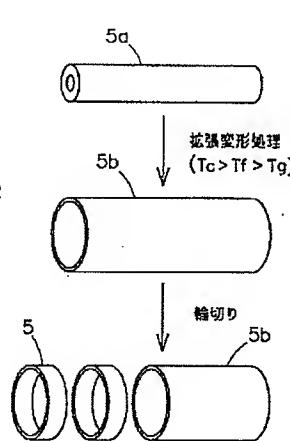
【図6】



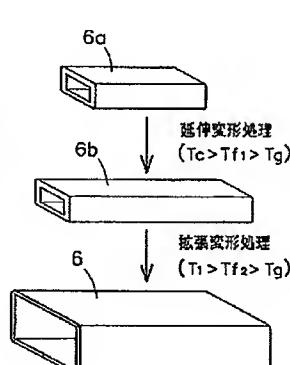
【図7】



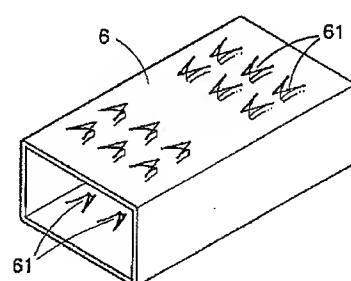
【図8】



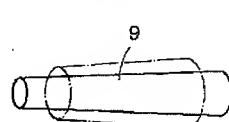
【図9】



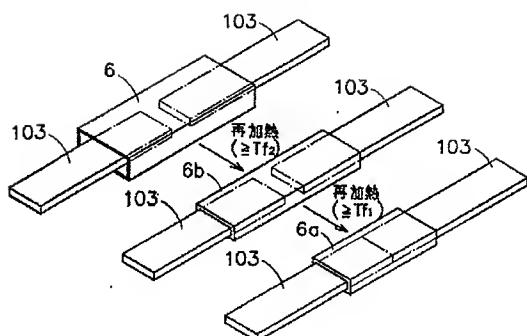
【図14】



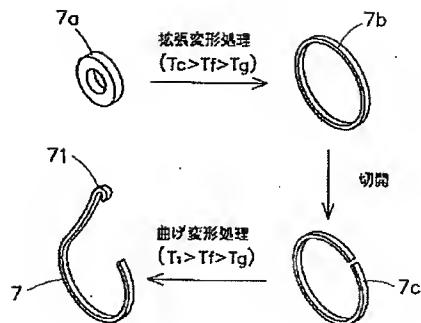
【図18】



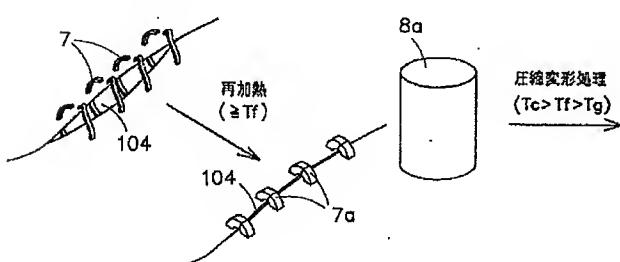
【図10】



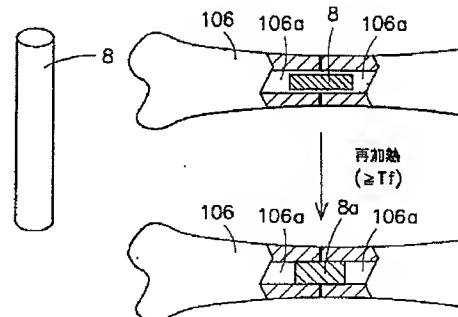
[図12]



[図13]

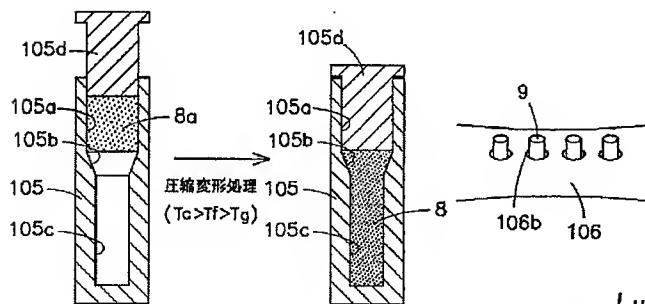


[図15]



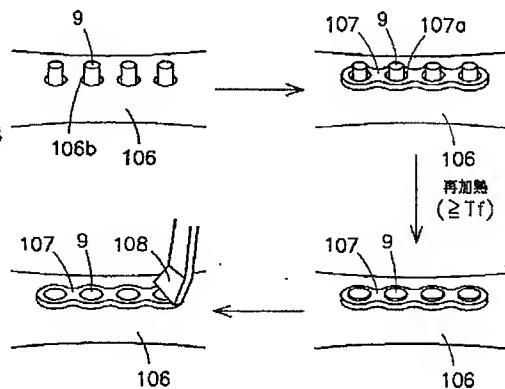
【図17】

[図16]



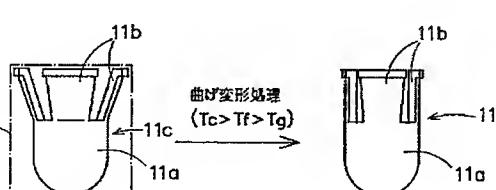
[図26]

[図19]

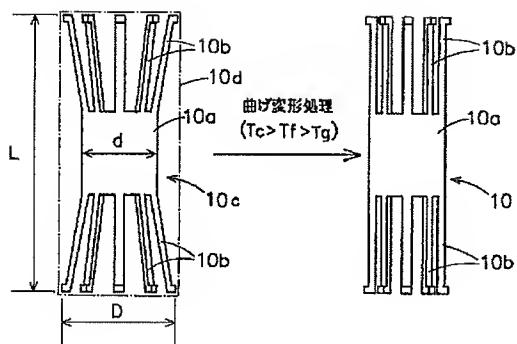


放出されたトランジスト量 (mg)	吸着されたトランジスト量 (mg)
0.5	0.5
1.0	1.0
1.5	1.5
2.0	2.0
2.5	2.5
3.0	3.0
3.5	3.5
4.0	4.0
4.5	4.5
5.0	5.0
5.5	5.5
6.0	6.0
6.5	6.5
7.0	7.0
7.5	7.5
8.0	8.0
8.5	8.5
9.0	9.0
9.5	9.5
10.0	10.0
10.5	10.5
11.0	11.0
11.5	11.5
12.0	12.0
12.5	12.5
13.0	13.0
13.5	13.5
14.0	14.0
14.5	14.5
15.0	15.0
15.5	15.5
16.0	16.0
16.5	16.5
17.0	17.0
17.5	17.5
18.0	18.0
18.5	18.5
19.0	19.0
19.5	19.5
20.0	20.0

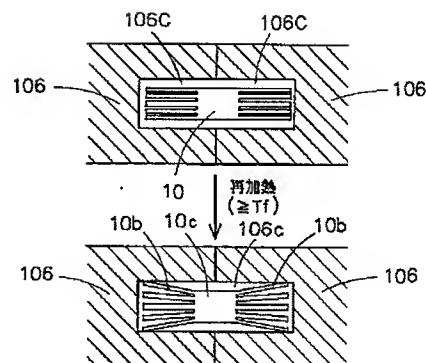
[図22]



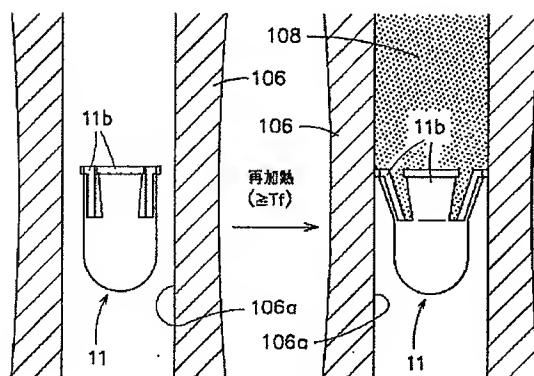
【図20】



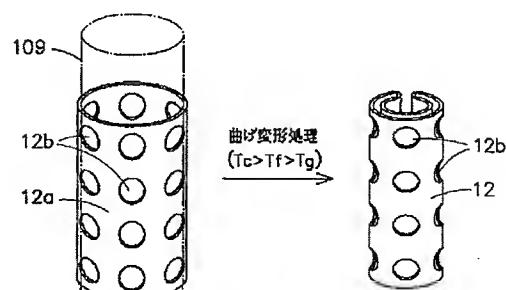
【図21】



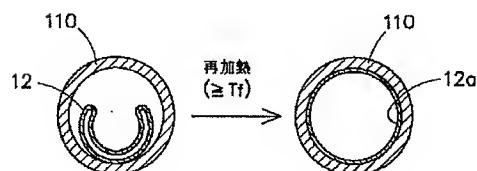
【図23】



【図24】



【図25】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.?, D B名)

A61L 15/00 - 33/18

A61B 17/04

A61B 17/58

C08G 63/08

C08L 67/04